# (19)日本国特許庁(JP)

# (12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

# 特開平11-171865

(43)公開日 平成11年(1999)6月29日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>		識別記号	F I							
C 0 7 D 215/42			C 0 7 D 215/42							
A 6 1 K 31/445			A 6 1 K 31/445							
	31/47	ABN			31/47		ABN			
	31/495	ACB			31/495		ACB			
	31/505	AED			31/505			AED		
	•		審查請求	未請求	請求項	何数10	OL	(全 72 頁)	最終頁に	続く
(21)出願番り	号	特願平9-334675		(71)	出願人	0000067	725			
						吉富製	薬株式:	会社		
(22)出願日		平成9年(1997)12月4日		大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番95						
				(72)	発明者	黒板	孝信			
						福岡県	築上郡·	古富町大字小	祝955番地	吉
				富製薬株式会						
				(72)	発明者	坊ケ内				
				\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	, <b>6</b> ,110			吉富町大字小	祝955番他	古
								社創薬第二研		н
				(79)	発明者			江舟(米)外—101	JUJIYY	
				(12)	<b>光</b> 明石				Miner of the	<u></u>
								吉富町大字小		古
								社創薬第二研	究所内	
				(74)	代理人	弁理士	高宮:	城 勝		
									最終頁に	続く

# (54) 【発明の名称】 縮合ヘテロ環化合物

# (57)【要約】

【課題】 強力な5-HT2 受容体拮抗作用を有し、血 小板凝集抑制作用のほかに末梢循環改善作用を併せ持 ち、血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患などの 治療薬として有用な化合物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

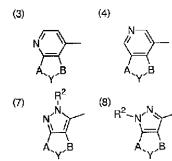
1

R<sup>1</sup> は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリール アルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたは ヘテロアリールを示す。R<sup>\*</sup> は水素、アルキル、アシ ル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェ ニルまたはヘテロアリールを示す。Aは任意の位置に置 換基R<sup>°</sup> (R<sup>°</sup> は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコ キシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有す ることのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝 鎖状アルキレンを示す。Yは存在しないか、または酸素 原子、硫黄原子、SO、SO2 もしくはN-R4 (R4 は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリー ルアルキルまたはアシルを示す。)を示す。Bは任意の 位置に置換基R°a(R°aは水素、アルキル、ヒドロキ シ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示 す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直 鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。 Z は炭素数 1~8 個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロア ルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロア リールを示す。Dは炭素数1~8個を有する直鎖または 分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Q-TはCH、CH2-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - N、CH<sub>2</sub> - CHまたはCH = Cを示 す。Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖ま たは分枝鎖状アルキレン鎖、カルボニルまたはCH(O H) を示す。ただしO-TがCH<sub>2</sub> -N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> -Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有 する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニル を示す。またRが式(7)または(8)であって、かつ R が水素を示し、なおかつQ - Tが $CH_2 - N$ を示す 場合、Gは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状 アルキレン鎖またはカルボニルを示す。Arは置換基を 有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテ ロアリールを示す。〕により表される縮合ヘテロ環化合 物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項2】 一般式(I)において、Rは式(1)、

\* 〔式中、Rは下記の式(1)、(2)、(3)、 (4)、(5)、(6)、(7)および(8)から選ば れる基を示す。

【化2】



(5)、(6)、(7) および(8) の群から選ばれる 基を示し、

R<sup>1</sup> は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリール アルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたは ヘテロアリールを示し、

R<sup>\*</sup> は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまた は置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリール

Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$  は水素、アルキル、 ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミ ノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有 する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Yは存在しないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、 30 SO₂ もしくはN-R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup> は水素、アルキル、アリ ール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはアシル を示す。)を示し、

Bは任意の位置に置換基R<sup>3</sup>a(R<sup>3</sup>aは水素、アルキル、 ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミ ノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有 する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個 を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニ ルまたはヘテロアリールを示し、

40 Dは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキ レン鎖を示し、

CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖または 分枝鎖状アルキレン鎖、カルボニルまたは CH (OH) を示し、ただしQ-TがCH $_2$ -Nまたは (CH $_2)_2$ -Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有 する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニル を示し、またRが式(7)または(8)であって、かつ 50 R<sup>°</sup> が水素を示し、なおかつO-TがCH<sub>2</sub>-Nを示す

(3)

4

場合、Gは炭素数 $1\sim8$ 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニルを示し、

A r は置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリール または縮合ヘテロアリールを示す;である請求項1記載 の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬 上許容しうる塩。

【請求項3】 一般式(I)において、Rは式(1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、

R<sup>1</sup> は水素またはアルキルを示し、

R<sup>4</sup> は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$  は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数 $1\sim 4$  個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

# Yは存在せず、

Bは任意の位置に置換基 $R^3$ a( $R^3$ aは水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数 $1\sim 4$ 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数 $1 \sim 8$ 個を有するアルキル、炭素数 $3 \sim 8$ 個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dは炭素数 $1 \sim 8$ 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Q-TはCH、CH $_2$  -N、(CH $_2$ ) $_2$  -N、CH $_2$  - CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、メチレン、カルボニルまたはCH または縮合へテロ (OH)を示し、ただしQ-Tが $CH_2-N$ または(C の縮合へテロ環代 $H_2$ )2-Nを示す場合、Gは存在しないか、メチレンま 30 上許容しうる塩。たはカルボニルを示し、またRが式(T)または(T ロロフェニル)とであって、かつT が水素を示し、なおかつT ロロフェニル)とT に、T に、T に、T が、T に、T が、T に T に

A r は置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリール または縮合ヘテロアリールを示す;である請求項1記載 の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬 上許容しうる塩。

【請求項4】 一般式(I)において、Rは式(1)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、 $R^1$  は水素またはアルキルを示し、

 $R^2$  は水素、アルキル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$  は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数 $1\sim 4$  個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

#### Yは存在せず、

Bは任意の位置に置換基 $R^a$ a( $R^a$ aは水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数 $1\sim 4$ 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、

Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dはエチレンを示し、

Q-TはCH、CH $_2$  -N、(CH $_2$ ) $_2$  -N、CH $_2$  - CHまたはCH=Cを示し、

Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、ただしRが式(7)または(8)であって、かつ $R^2$ が水素を示し、なおかつQ-TがC  $H_2$ -Nを示す場合、

10 Gはメチレンまたはカルボニルを示し、

A r は置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリール または縮合ヘテロアリールを示す;である請求項1記載 の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬 上許容しうる塩。

【請求項5】 一般式(I)において、Rは式(1)、(7)または(8)を示し、

R<sup>1</sup> は水素を示し、

R<sup>®</sup> はメチルを示し、

Aはエチレンを示し、

20 Y は存在せず、

Bはエチレンを示し、

Zは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、

Dはエチレンを示し、

Q-Tは $CH_2-N$ または $CH_2-CH$ を示し、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、

Arは置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリール または縮合ヘテロアリールを示す;である請求項1記載 の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬 上許容しうる塩。

【請求項6】  $4-P \ge J-N-(2-(4-(4-b-1)) + 2-(4-b-1) + 2-(4$ 

4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-40 1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド、

N-(2-(4-(4-クロロフェニル)) ピペラジンー 1-イル) エチル) -N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド、

N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エ チル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミ 50 ド、および

N-(2-(4-(4-クロロフェニル)) ピペラジンー 1-イル) エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドから選ばれる請求項1 記載の縮合へテロ環化合物またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項7】 請求項1記載の縮合へテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

【請求項8】 請求項1記載の縮合へテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

【請求項9】 請求項1記載の縮合へテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる5 - H T 2 受容体拮抗薬。

【請求項10】 請求項1記載の縮合へテロ環化合物、 その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる 血小板凝集抑制剤。

# 【発明の詳細な説明】

#### [0001]

【発明の属する技術分野】本発明は強力な5-HT2受容体拮抗作用を有し、血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの疾患の治療薬として有用な新規縮合へテロ環化合物に関する。

#### [0002]

【従来の技術】セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン;以下、5-HTと称する)はコラーゲン、エピネフリンやアデノシンニリン酸による血小板凝集を著しく増強する。セロトニン2(以下、5-HT2と称する)受容体は血小板凝集のほか、赤血球変形能、血管収縮、血30管透過性の亢進に関与する。慢性動脈閉塞では、5-HT感受性の高い側副血行が発達するため、5-HT2受容体を抑制すると、全身の血管の拡張よりも障害局所の血管の拡張を起こして末梢循環を改善する。したがって、5-HT2受容体拮抗薬の探索が行われ、たとえば特公昭63-13427号には血小板凝集阻害作用を有し、血栓症の予防治療に用いられる(3-アミノプロポキシ)ビベンジル誘導体が開示されている。また、5-HT2受容体に対する選択的な塩酸サルポグレラートは\*

(1)

\*片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛に有効であることが報告されている。しかし、その血小板凝集抑制作用、血管収縮の抑制作用は必ずしも十分に満足できるものではなく、さらに優れた活性を有する化合物が望まれている。また、特公平7-45496号には不安、うつ病、禁断症候群、認識障害、高血圧症に有効であるアリール(またはヘテロアリール)ピペラジニルアルキルアゾール誘導体が開示されているが、アミド結合を有する化合物は示されていない。特開平7-242629号には5-HT2受容体拮抗作用を有する置換環状アミン化合物が開示されている。

#### [0003]

【発明が解決しようとする課題】本発明は、5-HT2 受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末 梢循環改善作用を併せもつ新規化合物を提供することに ある。

#### [0004]

【課題を解決するための手段】本発明者らは鋭意検討を行った結果、下記一般式(I)により表される新規縮合20 へテロ環化合物、その光学活性体またはその医薬上許容しうる塩が、強力な5-HT2 受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せ持つことを見出した。したがって、本発明化合物は血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの疾患に有用となりうる。すなわち、本発明は、以下の通りである。

#### 1. 一般式(I)

[0005]

〔式中、Rは下記の式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)から選ばれる基を示す。

[0006]

R<sup>1</sup> は水素、アルキル、ヒドロキシ、アミノ、アリール ヘテロアリールを示す。R<sup>2</sup> は水素、アルキル、アシアルキル、または置換基を有してもよいフェニルまたは 50 ル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェ

(2)

ニルまたはヘテロアリールを示す。Aは任意の位置に置 換基R<sup>°</sup>(R<sup>°</sup> は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコ キシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を有す ることのできる炭素数1~4個を有する直鎖または分枝 鎖状アルキレンを示す。Yは存在しないか、または酸素 原子、硫黄原子、SO、SO2 もしくはN-R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup> は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリー ルアルキルまたはアシルを示す。)を示す。Bは任意の 位置に置換基R³a(R³aは水素、アルキル、ヒドロキ シ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示 す。)を有することのできる炭素数1~4個を有する直 鎖または分枝鎖状アルキレンを示す。 Z は炭素数 1~8 個を有するアルキル、炭素数3~8個を有するシクロア ルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロア リールを示す。Dは炭素数1~8個を有する直鎖または 分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Q-TはCH、CH2-N、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - N、CH<sub>2</sub> - CHまたはCH = Cを示 す。Gは存在しないか、炭素数1~8個を有する直鎖ま たは分枝鎖状アルキレン鎖、カルボニルまたはCH(O H) を示す。ただしO-Tが $CH_2$  -N、 $(CH_2)_2$  -Nを示す場合、Gは存在しないか、炭素数1~8個を有 する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖またはカルボニル を示す。またRが式(7)または(8)であって、かつ R' が水素を示し、なおかつO-Tが $CH_2-N$ を示す 場合、Gは炭素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状 アルキレン鎖またはカルボニルを示す。Arは置換基を 有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテ ロアリールを示す。〕により表される縮合ヘテロ環化合 物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0007】2. 一般式(I)において、Rは式 (1)、(5)、(6)、(7)および(8)の群から 選ばれる基を示し、R¹は水素、アルキル、ヒドロキ シ、アミノ、アリールアルキル、または置換基を有して もよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、R<sup>2</sup> は水 素、アルキル、アシル、アリールアルキルまたは置換基 を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、 Aは任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$  は水素、アルキル、 ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアルキルアミ ノを示す。)を有することのできる炭素数1~4個を有 する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Yは存在し ないか、または酸素原子、硫黄原子、SO、SO2 もし  $\zeta$ はN-R $^{\dagger}$  (R $^{\dagger}$  は水素、アルキル、アリール、ヘテ ロアリール、アリールアルキルまたはアシルを示す。) を示し、Bは任意の位置に置換基R°a(R°aは水素、ア ルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはジアル キルアミノを示す。)を有することのできる炭素数1~ 4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Z は炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~8個を 有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニル またはヘテロアリールを示し、Dは炭素数1~8個を有 50

する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Q-Tは CH、CH2 -N、(CH2)2 -N、CH2 -CH3 たは CH2 -CH3 に CH3 -CH4 に CH5 に CH6 に CH6 に CH6 に CH7 に CH7 に CH8 に CH9 に CH9 に CH9 に CH9 に CH9 を示し、ただし CH9 に CH9 を示し、ただし CH9 に CH9 を示し、ただし CH9 に CH9 を示す場合、CH9 に CH9 に

【0008】3. 一般式(I)において、Rは式 (1)、(5)、(6)、(7) および(8) の群から 選ばれる基を示し、R<sup>1</sup> は水素またはアルキルを示し、 R<sup>®</sup> は水素、アルキル、アシル、アリールアルキルまた は置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリール を示し、Aは任意の位置に置換基R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は水素また はアルキルを示す。)を有することのできる炭素数1~ 4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Y は存在せず、Bは任意の位置に置換基R°a(R°aは水素 またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数 1~4個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示 し、Zは炭素数1~8個を有するアルキル、炭素数3~ 8個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフ ェニルまたはヘテロアリールを示し、Dは炭素数1~8 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、O HまたはCH=Cを示し、Gは存在しないか、メチレ ン、カルボニルまたはCH(OH)を示し、ただしO-TがCH<sub>2</sub> - Nまたは (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - Nを示す場合、Gは存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、また Rが式(7) または(8) であって、かつ $R^2$  が水素を 示し、なおかつO-TがCH2-Nを示す場合、Gはメ チレンまたはカルボニルを示し、Arは置換基を有して もよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリ ールを示す;である上記1記載の縮合へテロ環化合物、 その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0009】4. 一般式(I)において、Rは式(1)、(7)および(8)の群から選ばれる基を示し、R<sup>1</sup> は水素またはアルキルを示し、R<sup>2</sup> は水素、アルキル、アリールアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Aは任意の位置に置換基R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は水素またはアルキルを示す。)を有することのできる炭素数 $1\sim4$  個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Yは存在せず、Bは任意の位置に置換基R<sup>3</sup> a(R<sup>3</sup> aは水素またはアルキルを示

す。)を有することのできる炭素数  $1 \sim 4$  個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンを示し、Z は炭素数  $1 \sim 8$  個を有するアルキル、炭素数  $3 \sim 8$  個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、D はエチレンを示し、Q-T は C H $_2$  -N、C H $_2$  -C H $_3$  -C H $_4$  -C H $_5$  -C H $_5$  ただし -C Rが式(7)または(8)であって、かつ -C が水素を示し、なおかつ -C Tが -C CH -C に置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールを示し、A -C は置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す;である上記 -C 1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0010】5. 一般式(I)において、Rは式(1)、(7)または(8)を示し、 $R^1$ は水素を示し、 $R^2$ はメチルを示し、Aはエチレンを示し、Yは存在せず、Bはエチレンを示し、Zは置換基を有してもよいフェニルまたはヘテロアリールを示し、Dはエチレンを示し、Q-TはC  $H_2-N$ またはC  $H_2-C$  H を示し、G は存在しないか、メチレンまたはカルボニルを示し、A r は置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す;である上記 1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

[0011]6. (2) 4-73/-N-(2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチ ル) -N-(5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリ ン-4-4ル)ベンズアミド、(51)4-アミノ-N -(2-(4-(4-クロロフェニル)) ピペラジン-1- (4, 5, 6, 7 - 7)ドロー2ーメチルー2H-インダゾールー3ーイル)ベ ンズアミド、(65) 4-アミノ-N-(2-(4-ベ ンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4. 5, 6, 7-テトラハイドロー2-メチルー2H-イン ダゾール-3-イル) ベンズアミド、(79) N-(2 −(4−(4−クロロフェニル) ピペラジン−1−イ ル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ -2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズ アミド、(80) N-(2-(4-ベンゾイルピペリジ (2) ン(2) ン ラハイドロー2ーメチルー2H-インダゾールー3ーイ ル) ベンズアミド、および(1 1 6) N-(2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチ (1) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドから選ばれる上記1記載の 縮合ヘテロ環化合物またはその医薬上許容しうる塩。

【0012】7. 上記1記載の縮合へテロ環化合物、 その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と医薬上 許容しうる添加剤からなる医薬組成物。

- 8. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。
- 9. 上記1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる5-HT2受容体拮抗薬。
- 10. 上記1記載の縮合へテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる血小板凝集抑制剤。

# [0013]

【発明の実施の形態】上記一般式(I)における各基の 具体例は次の通りである。R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup>a, R におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イ ソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3 級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどの炭素数1~ 18のアルキルを示し、炭素数1~4個のアルキルが好 ましい。R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Zにおける置換基を有してもよい フェニルまたはヘテロアリールとは、(1)フッ素、塩 素、臭素、ヨウ素から選ばれるハロゲン、(2)メチ 20 ル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ チル、第3級ブチルなどから選ばれる炭素数1~4のア ルキル、(3)メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ プロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれ る炭素数1~4のアルキルと酸素原子とから構成される アルコキシ、(4)フルオロメチル、ジフルオロメチ ル、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、(5)ヒ ドロキシ、(6) アミノ、(7) ジメチルアミノ、ジエ チルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等から選ば れる炭素数1~4のアルキルを各々が独立に有するジア 30 ルキルアミノ、(8)ニトロなどの置換基を1つ以上有 することのできるフェニル、チエニル、フリル、ピリジ ルなどを指す。R<sup>2</sup> , R<sup>4</sup> におけるアシルとはホルミ ル、アセチル、プロピオニル、シクロペンタノイル、シ クロヘキサノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルな どから選ばれる炭素数1~4のアルキル、炭素数3~8 のシクロアルキル、R<sup>1</sup>における置換基を有してもよい フェニルまたはヘテロアリールにおいて挙げたような置 換基を1つ以上有してもよいフェニル、チエニル、ピリ ジルなどのアリールもしくはヘテロアリールとカルボニ 40 ルから構成される基を示す。

【0014】 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  におけるアリールアルキルとは炭素数 $1\sim 4$ のアルキルとフェニルから構成され、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどを示す。Aにおける任意の位置に置換基 $R^3$  ( $R^3$  は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノまたはアルキルアミノを示す。)を有することのできる炭素数 $1\sim 4$ 個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレンとは、式

50 CH (R<sup>3</sup>),

CH<sub>2</sub> CH (R<sup>3</sup>), CH (R<sup>3</sup>) CH<sub>2</sub> 、 CH (R<sup>3</sup>) CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> 、 CH<sub>2</sub> CH (R<sup>3</sup>) CH<sub>2</sub> 、 CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH (R<sup>3</sup>), CH (R<sup>3</sup>) CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> 、 CH<sub>2</sub> CH (R<sup>3</sup>) CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> 、 CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH (R<sup>3</sup>) CH<sub>2</sub> 、 CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH (R<sup>3</sup>), CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH (R<sup>3</sup>),

などで表されるアルキレンが挙げられる。R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup>aに おけるアルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキ シ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどか ら選ばれる炭素数1~4のアルキルと酸素原子とから構 成されるアルコキシをあげることができる。ジアルキル アミノとはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Nーメチ ルーN-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1~4のア ルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノをあげる ことができる。R<sup>†</sup> におけるアリールとはフェニル、ナ フチルを、ヘテロアリールとはチエニル、フリル、ピリ ジルなどを挙げることができる。Bにおける任意の位置 に置換基R°a(R°aは水素、アルキル、ヒドロキシ、ア ルコキシ、アミノまたはジアルキルアミノを示す。)を 有することのできる炭素数1~4個を有する直鎖または 分枝鎖状アルキレンとは、Aと同様のアルキレンが挙げ られる。R<sup>3</sup>aにおけるアルキル、アルコキシ、アミノは R<sup>°</sup>と同様のものが挙げられる。

【0015】 Zにおける炭素数1~8のアルキルとして はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、 ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのアルキルを示す。 炭素数3~8のシクロアルキルとはシクロプロパン、シ クロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロ ヘプタン、シクロオクタン等を示す。DとGにおける炭 素数1~8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖 とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチ レン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、オクタメチレ ン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエ チレン、2-メチルエチレン、1,1-ジメチルエチレ ン、2,2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエ チルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレ ン、1-メチルトリメチレン、1,1-ジメチルトリメ チレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルト リメチレン、3-メチルトリメチレン、3,3-ジメチ ルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチル トリメチレン、3-エチルトリメチレンなどを示す。A rにおけるアリールとしてはフェニル、ナフチルまたは 2-インダニルなどを示す。ヘテロアリールとはその環 内に異原子として1~2個の窒素、酸素、硫黄を有する 5員環もしくは6員環の芳香環を示し、ピリジル、フリ

テロアリールとはヘテロアリールとアリールもしくはヘ テロアリール同士がお互いの環の一部を共有し縮合した 構造を示し、1,2-ベンズイソキサゾール-3-イ ル、1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル、インド ールー3ーイル、1ーベンゾフランー3ーイル、1ーベ ンゾチオフェンー3ーイルなどが挙げられる。また、こ れらの置換基とは(1)フッ素、塩素、臭素、ヨウ素か ら選ばれるハロゲン、(2)メチル、エチル、プロピ ル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル 10 などから選ばれる炭素数1~4のアルキル、(3)メト キシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキ シ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1~4のア ルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシ、(4) フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチ ルなどのハロアルキル、(5)ヒドロキシ、(6)アミ ノ、(7)ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチ ルーN-エチルアミノ等から選ばれる炭素数1~4のア ルキルを各々が独立に有するジアルキルアミノ、(8) ニトロなどを示し、アリール、ヘテロアリールまたは縮 合ヘテロアリール上に1個以上置換されていてもよい。 【0016】 Rとしては式(1)、(5)~(8)が好 ましく、特に(7)がよい。 $R^1$ としては水素またはア ルキルが好ましく、特に水素がよい。R<sup>2</sup> としては水 素、アルキルまたはフェニルが好ましく、特にアルキル がよい。R<sup>3</sup>としては水素またはアルキルが好ましく、 特に水素がよい。Aとしては炭素数1~4個の直鎖アル キレン、特にメチレン、エチレン、トリメチレンが好ま しい。Yとしては存在しないか、酸素原子が好ましく、 特に存在しないのがよい。Bとしてはエチレンが好まし 30 い。 Z は炭素数 1~4 個を有するアルキル、炭素数 5~ 6個を有するシクロアルキル、置換基を有してもよいフ ェニルまたはヘテロアリールが好ましく、特に置換基を 有してもよいフェニルがよい。Dとしてはエチレンが好 ましい。Q-Tとしては $CH_2-C$ または $CH_2-N$ が 好ましい。Gは存在しないか、またはカルボニルが好ま しく、特にカルボニルがよい。O-TとGの組み合わせ としては、Q-TがCH2-Cを示し、Gがカルボニル である組み合わせが好ましい。Arは置換基を有しても よいアリールまたはヘテロアリールが好ましく、特にア 40 ルキル、アルコキシ、ハロゲンなどの置換基を1個以上

有することのできるフェニル、ナフチル、チエニル、ピ

リジルがよい。

(8)

14

ュウ酸塩とすることもできる。一般式(I)の化合物お よび水和物あるいはその医薬上許容しうる塩は水和物あ るいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これら の水和物(1/2水和物、1/3水和物、1水和物、3 /2水和物、2水和物、3水和物など)、溶媒和物もま た本発明に包含される。また一般式(I)の化合物が不 斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体 が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は\*

13

\*本発明に包含される。一般式(I)に含まれる本発明化 合物は次の方法によって合成することができる。反応式 において、各記号の定義は特に示さない限り、前記と同 義である。

1. Rが式(1)の基である化合物の合成法。

(1)

[0018]

【化5】

ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.)第28 巻、513頁(1991)、およびテトラヘドロン(T etrahedron) 第23巻, 2081頁(196 7) に記載の方法に従い、一般式(11)の化合物を得 ることができる。一般式(11)の化合物を反応の進行 を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼ ン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウ ム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%~過飽 和水溶液中0℃~室温で一般式(12)の化合物(式 ルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンス ルホニルオキシ、pートルエンスルホニルオキシなどの 脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾール などの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と0. 5~24時間反応させることによって一般式(13)に 示した化合物を得ることができる。一般式(13)の化 合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒 中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イ ミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、また はそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸 40

20 化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチル アミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を 用いて室温から100℃で1~24時間反応させること により一般式(15)に示した化合物を得ることができ る。一般式(15)の化合物を反応の進行を妨げない溶 媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソ プロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素 化リチウムアルミニウムなど)を用いて-78度から溶 媒の還流温度で1~24時間反応することによって一般 式(16)の化合物を得ることができる。一般式(1 中、L は炭素数 1~7個を有する直鎖または分枝鎖状ア 30 6)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホ ルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホル ムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩 基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、 水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物 と反応させることにより、一般式(18)の化合物を得 ることができる。

(2)

[0019]

【化6】

\* 合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(21)の化合物を得ることができる。

(3) 【0020】 【化7】

ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.)第28巻,513頁(1991)に記載の方法に従い、一般式(11)の化合物から一般式(22)に示した化合物が得られ、一般式(22)の化合物から一般式(23)に示した化合物が得られる。一般式(23)と一般式(24)の化合物との混合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3ージメチルー2ーイミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用い

て室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(20)に示した化合物を得ることができる。一般式(20)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルな40 ど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(21)の化合物を得ることができる。(4)

【0021】

\*ン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で $1\sim24$ 時間反応させることにより一般式(21)に示した化合物を得ることができる。

(5)

[0022]

【化9】

一般式(11)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(26)の化合物を得ることができる。一般式(26)の化 30合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1、3ージメチルー2ーイミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの※

※任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(21)に示した化合物を得ることができる。

0 (6)

[0023]

【化10】

一般式(26)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ

ン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素 化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物 (式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコー ルの一般的な保護基を示す。)と反応させることによ 50 り、一般式(28)の化合物を得ることができる。一般

式(28)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンス ルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式 (29) の化合物を得ることができる。一般式(29) の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩 化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど) もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、 塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行 を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二 塩化エチレンなど) 0 ℃~溶媒の還流温度で1~2 4 時 間反応させることで一般式(30)の化合物を得ること 10 ができる。一般式(30)の化合物と一般式(14)の 化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミ\*

19

\*ド、1、3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセト ニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶 媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム 第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメ チルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃ で1~24時間反応させることにより一般式(21)に 示した化合物を得ることができる。

2. Rが式(2)の基である化合物の合成法。

(1)

[0024]【化11】

ファーマシューティカル・ブレッティン(Pharma ceutical Bull.)第2巻, 72頁(19 54)に記載の方法に従い、一般式(31)の化合物を 得ることができる。一般式(31)の化合物と一般式 (24)の化合物とを反応の進行を妨げない溶媒中(ジ メチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾ リジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の混合 30 ができる。 溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウ ム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジ メチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100 ℃で1~24時間反応させることにより一般式(32) に示した化合物を得ることができる。一般式(32)の

化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、 二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミ ド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(ト リエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化 カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応 させることにより、一般式(33)の化合物を得ること

3. Rが式(3)の基である化合物の合成法。

(1)

[0025]

【化12】

一般式(34)の化合物を適当な触媒(ニッケル、ラネ ーニッケル、パラジウムー炭素、鉄)の存在下、酢酸、 メタノール、エタノール、ブタノールなどの反応の進行 を妨げない溶媒中で水素添加することによって一般式 (35) の化合物を得ることができる。一般式(35) の化合物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、 クロロホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基 (炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム など)の1%~過飽和水溶液中0℃~室温で一般式(1 2) の化合物(式中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖 または分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、 ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、pートルエンスルホ ニルオキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ 素、イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基 を示す。)と0.5~24時間反応させることによって 一般式(36)に示した化合物を得ることができる。一 般式(36)の化合物と一般式(14)の化合物とを反 応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチルー2ーイミダゾリジノン、アセトニトリル、 水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、\*

\*炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブト キシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノ 20 ピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24 時間反応させることにより一般式(37)に示した化合 物を得ることができる。一般式(37)の化合物を反応 の進行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチ ルエーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還 元剤(ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用 いて-78℃から溶媒の還流温度で1~24時間反応す ることによって一般式(38)の化合物を得ることがで きる。一般式(38)の化合物を反応の進行を妨げない 溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレ 30 ン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル など)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水 素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式 (17) の化合物と反応させることにより、一般式(3) 9) の化合物を得ることができる。

【化13】 T-G-Ar (35)(40)

(2)

[0026]

一般式(35)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジ メチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルな ど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素 化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式 (17)の化合物と反応させることにより、一般式(4) 0)の化合物を得ることができる。一般式(40)の化 50 水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1

合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない 溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2 ーイミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの 任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウ ム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピ リジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、

~24時間反応させることにより一般式(41)に示し \* [0027] た化合物を得ることができる。 【化14】

一般式(40)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミ ダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の 混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カ リウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ 化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物 (式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコー ルの一般的な保護基を示す。) と反応させることによ り、一般式(42)の化合物を得ることができる。一般 式(42)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンス ルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式 (43)の化合物を得ることができる。一般式(43) の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩 化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど) もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、 塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行※

※を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二 塩化エチレンなど) 0℃~溶媒の還流温度で1~24時 間反応させることで一般式(44)の化合物を得ること ができる。一般式(44)の化合物と一般式(14)の 化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミ ン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素 20 ド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセト ニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶 媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム 第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメ チルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃ で1~24時間反応させることにより一般式(41)に 示した化合物を得ることができる。

4. Rが式(4)の基である化合物の合成法。

(1)

[0028]

【化15】

54)に記載の方法に従い、一般式(45)の化合物を ファーマシューティカル・ブレッティン(Pharma ceutical Bull.) 第2巻, 72頁(19 50 得ることができる。一般式(45)の化合物を反応の進 行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベン ゼン、トルエンなど)と適当な塩基(重曹、炭酸カリウ ム、炭酸ナトリウムなど)の1%~過飽和水溶液中0℃ ~室温で一般式(12)の化合物(式中、Lは炭素数1 ~7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示 す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキ シ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示 す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性 エステルを形成する脱離基を示す。)と0.5~24時 間反応させることによって一般式(46)に示した化合 物を得ることができる。一般式(46)の化合物と一般 式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチ ルホルムアミド、1.3-ジメチル-2-イミダゾリジ ノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの 任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウ ム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピ リジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温 から100℃で1~24時間反応させることにより一般\*

25

\*式(47)に示した化合物を得ることができる。一般式 (47)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テト ラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエ ーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化リチウム アルミニウムなど)を用いて-78℃から溶媒の還流温 度で1時間~24時間反応することによって一般式(4 8) の化合物を得ることができる。一般式(48)の化 合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二 塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミ 10 ド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(ト リエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化 カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応 させることにより、一般式(49)の化合物を得ること ができる。

(2)

[0029]

【化16】

一般式(45)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジ メチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルな ど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素 化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式 (17)の化合物と反応させることにより、一般式(4 30 た化合物を得ることができる。 6)の化合物を得ることができる。一般式(46)の化 合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない 溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2 ーイミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの※

※任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウ ム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピ リジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、 水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1 ~24時間反応させることにより一般式(47)に示し

(3)

[0030]

【化17】

一般式(46)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミ ダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の 混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カ リウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ

ン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素 化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物 (式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコー ルの一般的な保護基を示す。) と反応させることによ 50 り、一般式(48)の化合物を得ることができる。一般 式(48)の化合物を適当な酸(塩酸、p-hルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(49)の化合物を得ることができる。一般式(49)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化p-hルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0 ~~溶媒の還流温度で1~24時間反応させることで一般式(50)の化合物を得ることができる。一般式(50)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミ\*

27

\* ド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100で $1\sim24$ 時間反応させることにより一般式(47)に示した化合物を得ることができる。

5. Rが式(5)の基である化合物の合成法。

(1)

0 【0031】 【化18】

一般式(51)の化合物を適当な溶媒(ベンゼン、トル エン、キシレン、またはこれらの任意の混合溶媒)中、 ジメチル硫酸と溶媒の還流温度で反応させることによ り、一般式(52)の化合物が得られる。一般式(5 2) の化合物を適当な溶媒(メタノール、エタノール、 ブタノール、イソプロパノールまたはこれらの任意の混 合溶媒など)中、セミカルバジドの存在下で室温から溶 媒の還流温度で1~24時間反応させることにより一般 式(53)の化合物が得られる。一般式(53)の化合 物を反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロ ホルム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸 水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど) の1%~過飽和水溶液中0℃~室温で一般式(12)の 化合物(式中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または 分枝鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ 素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニル オキシなどの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、 イミダゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示 す。)と0.5~24時間反応させることによって一般 式(54)に示した化合物を得ることができる。一般式 (54)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を 妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメ 50

チルー2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、ト 30 ルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カ リウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシ ド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリ ジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間 反応させることにより一般式(55)に示した化合物を 得ることができる。一般式 (55) の化合物を反応の進 行を妨げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエ ーテル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤 (ボラン、水素化リチウムアルミニウムなど) を用いて - 78℃から溶媒の還流温度で1~24時間反応するこ 40 とによって一般式(56)の化合物を得ることができ る。一般式(56)の化合物を反応の進行を妨げない溶 媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレ ン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル など)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水 素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式 (17)の化合物と反応させることにより、一般式(5 7) の化合物を得ることができる。

(2)

[0032]

【化19】

一般式(53)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジ メチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルな 化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式 (17)の化合物と反応させることにより、一般式(5) 8) の化合物を得ることができる。一般式(58)の化 合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない 溶媒中(ジメチルホルムアミド、1、3-ジメチル-2 ーイミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの\*

\*任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウ ム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピ リジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、 ど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素 10 水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1 ~24時間反応させることにより一般式(59)に示し た化合物を得ることができる。

(3)

[0033]

【化20】

一般式(58)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミ ダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の 混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カ リウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ ン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素 化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物 (式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコー ルの一般的な保護基を示す。) と反応させることによ り、一般式(60)の化合物を得ることができる。一般 式(60)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンス ルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式 (61)の化合物を得ることができる。一般式(61) の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩 化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど) もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、 塩化pートルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行

を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二 30 塩化エチレンなど) 0 ℃~溶媒の還流温度で1~2 4 時 間反応させることで一般式(62)の化合物を得ること ができる。一般式(62)の化合物と一般式(14)の 化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミ ド、1、3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセト ニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶 媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム 第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメ チルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃ で1~24時間反応させることにより一般式(59)に 40 示した化合物を得ることができる。

6. Rが式(6)の基である化合物の合成法。

(1)

[0034]

【化21】

一般式(63)の化合物を水酸化ナトリウム水溶液中、 塩酸ヒドロキシルアミンと室温で1~24時間反応する ことによって一般式(64)に示した化合物を得ること ができる。一般式(64)の化合物を反応の進行を妨げ ない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ト ルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウム、炭酸 カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%~過飽和水溶液 中0℃~室温で一般式(12)の化合物(式中、Lは炭 素数1~7個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖 を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオ キシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を示 す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾールなどの活性 間反応させることによって一般式(65)に示した化合 物を得ることができる。一般式(65)の化合物と一般 式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチ ルホルムアミド、1、3-ジメチル-2-イミダゾリジ ノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの 任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウ ム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピ\*

\* リジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温 から100℃で1~24時間反応させることにより一般 20 式(66)に示した化合物を得ることができる。一般式 (66)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(テト ラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエ ーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素化リチウム アルミニウムなど)を用いて-78℃から溶媒の環流温 度で1~24時間反応することによって一般式(67) の化合物を得ることができる。一般式(67)の化合物 を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化 メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホムアミド、トル エン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチル エステルを形成する脱離基を示す。)と0.5~24時 30 アミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム など)を用いて一般式(17)の化合物と反応させるこ とにより、一般式(68)の化合物を得ることができ

> (2) [0035] 【化22】

一般式(64)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジ メチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルな ど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素 化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式 (17)の化合物と反応させることにより、一般式(6) 9)の化合物を得ることができる。一般式(69)の化 50 水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1

合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない 溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2 ーイミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの 任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウ ム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピ リジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、

~24時間反応させることにより一般式(70)に示し \* [0036] た化合物を得ることができる。 【化23】

一般式(69)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミ ダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の 混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カ リウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ 化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物 (式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコー ルの一般的な保護基を示す。) と反応させることによ り、一般式(71)の化合物を得ることができる。一般 式(71)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンス ルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式 (72)の化合物を得ることができる。一般式 (72) の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩 化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど) もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、 塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行※

※を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二 塩化エチレンなど) 0℃~溶媒の還流温度で1~24時 間反応させることで一般式(73)の化合物を得ること ができる。一般式(73)の化合物と一般式(14)の 化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミ ン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素 20 ド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセト ニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶 媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム 第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメ チルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃ で1~24時間反応させることにより一般式(70)に 示した化合物を得ることができる。

7. Rが式(7)の基である化合物の合成法。

(1)

[0037]

【化24】

ノール、ブタノール、第3級ブチルアルコールなど)、 一般式(63)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパ 50 一般式(74)の化合物と室温~溶媒の還流温度で1~

24時間反応することによって一般式(75)に示した 化合物を得ることができる。一般式 (75) の化合物を 反応の進行を妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホル ム、ベンゼン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素 ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1 %~過飽和水溶液中0℃~室温で一般式(12)の化合 物(式中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または分枝 鎖状アルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メ タンスルホニルオキシ、pートルエンスルホニルオキシ などの脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダ 10 ゾールなどの活性エステルを形成する脱離基を示す。) と0.5~24時間反応させることによって一般式(7 6) に示した化合物を得ることができる。一般式(7 6)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げ ない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1、3-ジメチル - 2 - イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエ ン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウ ム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、ト リエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等\*

35

\* の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応さ せることにより一般式(77)に示した化合物を得るこ とができる。一般式(77)の化合物を反応の進行を妨 げない溶媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテ ル、ジイソプロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボ ラン、水素化リチウムアルミニウムなど)を用いて-7 8℃から溶媒の還流温度で1~24時間反応することに よって一般式(78)の化合物を得ることができる。一 般式(78)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジ メチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルな ど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素 化ナトリウム、水素化カリウムなど) を用いて一般式 (17)の化合物と反応させることにより、一般式(7 9) の化合物を得ることができる。 (2)

[0038] 【化25】

一般式(75)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジ メチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルな ど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素 化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式 (17)の化合物と反応させることにより、一般式(8) 0) の化合物を得ることができる。一般式(80)の化 合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない 溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2 ーイミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの※

※任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウ ム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピ リジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、 水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1 30 ~24時間反応させることにより一般式(81)に示し た化合物を得ることができる。

(3) [0039]【化26】

一般式(80)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミ ダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の 混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カ 50 (式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコー

リウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ ン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素 化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物

ルの一般的な保護基を示す。)と反応させることにより、一般式(82)の化合物を得ることができる。一般式(82)の化合物を適当な酸(塩酸、pートルエンスルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式(83)の化合物を得ることができる。一般式(83)の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど)もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、塩化pートルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃~溶媒の還流温度で1~24時間反応させることで一般式(84)の化合物を得ることができる。一般式(84)の化合物と一般式(14)のようなできる。一般式(84)の化合物と一般式(14)の

37

\* 化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(81)に示した化合物を得ることができる。

8. Rが式(8)の基である化合物の合成法。

 $0 \quad (1)$ 

[0040]

【化27】

ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.)第19 巻、1355頁(1982)記載の方法に従って得られ る一般式(85)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒 (メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノー ル、エチレングリコール、ジエチレングリコール、また はその任意の混合溶媒など)中、ヒドラジンおよび塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど) の存在下で 1~24時間加熱することで一般式(86)の化合物を 得ることができる。一般式(86)の化合物を混酸(硫 酸および硝酸の任意の混合物)と氷冷下~室温で反応さ せることで一般式(87)の化合物を得ることができ る。一般式(87)の化合物を塩酸もしくは酢酸の存在 下、鉄粉を加えて室温~溶媒の還流温度で1~24時間 反応させることによって一般式(88)の化合物を得る ことができる。一般式(88)の化合物を反応の進行を 妨げない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼ ン、トルエンなど)と適当な塩基(炭酸水素ナトリウ ム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の1%~過飽 和水溶液中0℃~室温で一般式(12)の化合物(式

中、Lは炭素数1~7個を有する直鎖または分枝鎖状ア ルキレン鎖を示す。Vは塩素、臭素、ヨウ素、メタンス ルホニルオキシ、pートルエンスルホニルオキシなどの 脱離基を示す。Wは塩素、臭素、ヨウ素、イミダゾール などの活性エステルを形成する脱離基を示す。)と0. 5~24時間反応させることによって一般式(89)に 示した化合物を得ることができる。一般式(89)の化 合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒 中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イ 40 ミダゾリジノン、アセトニトリル、水、トルエン、また はそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸 化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチル アミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を 用いて室温から100℃で1~24時間反応させること により一般式(90)に示した化合物を得ることができ る。一般式(90)の化合物を反応の進行を妨げない溶 媒中(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソ プロピルエーテルなど)、適当な還元剤(ボラン、水素 化リチウムアルミニウムなど)を用いて-78℃から溶 50 媒の還流温度で1~24時間反応することによって一般

式(91)の化合物を得ることができる。一般式(91)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物\*

\* と反応させることにより、一般式 (92) の化合物を得ることができる。

(2)

[0041]

【化28】

一般式(88)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレン、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリルなど)、適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)を用いて一般式(17)の化合物と反応させることにより、一般式(93)の化合物を得ることができる。一般式(93)の化合物と一般式(19)の化合物を反応の進行を妨げない 20溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3ージメチルー2ーイミダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの※

※任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(94)に示した化合物を得ることができる。

(3)

20 [0042]

【化29】

一般式(93)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中 (ジメチルホルムアミド、1、3-ジメチル-2-イミ ダゾリジノン、アセトニトリル、またはそれらの任意の 混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カ リウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジ ン、ジメチルアミノピリジン、水素化ナトリウム、水素 化カリウム等の塩基を用いて一般式(27)の化合物 (式中、Eはテトラヒドロピラニルなどの1級アルコー ルの一般的な保護基を示す。) と反応させることによ り、一般式(95)の化合物を得ることができる。一般 式(95)の化合物を適当な酸(塩酸、p-トルエンス ルホン酸、酢酸など)を用いて脱保護することで一般式 (96)の化合物を得ることができる。一般式 (96) の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩 化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リンなど) もしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、

を妨げない溶媒中(クロロホルム、二塩化メチレン、二塩化エチレンなど)0℃~溶媒の還流温度で1~24時間反応させることで一般式(97)の化合物を得ることができる。一般式(97)の化合物と一般式(14)の化合物とを反応を妨げない溶媒中(ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチルー2-イミダゾリジノン、アセト40 ニトリル、水、トルエン、またはそれらの任意の混合溶媒など)、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の塩基を用いて室温から100℃で1~24時間反応させることにより一般式(94)に示した化合物を得ることができる。

(96)の化合物を得ることができる。一般式(96) 【0043】このようにして得られる本発明化合物は再の化合物を適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩 結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときもしくはスルホン酸ハライド(塩化メタンスルホニル、 塩化p-トルエンスルホニルなど)を用いて反応の進行 50 もしくは光学活性な関体を充填したカラムを通すことに

より、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

41

【0044】本発明の縮合ヘテロ環化合物、その光学異 性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる 場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体(賦形剤、 結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶 解補助剤など)と混合して得られる医薬組成物あるいは 製剤(錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロ ップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液 剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など)の形態で経口的 または非経口的に投与することができる。 医薬組成物 は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本 明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、 筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むもの である。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あ るいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤およ び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製する ことができる。その無菌注射用調剤は、また、たとえば 水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈 **削あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁** 液であってもよい。使用することのできるベヒクルある いは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル 液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤ま たは懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることが できる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成 のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も包含され る。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の 補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコ ール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では 液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混 合して製造することができる。経口投与用の固形投与剤 型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤 などの上記したものがあげられる。そのような剤型にお いて、活性成分化合物は少なくとも一つの添加物、たと えばショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチ トール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネー ト類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガント ガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、 カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類 またはグリセリド類と混合することができる。そのよう な剤型物は、また、通常の如く、さらなる添加物を含む ことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステ アレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの 保存剤、アスコルビン酸、αートコフェロール、システ インなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

【0045】一般式(I)の化合物、光学異性体または その医薬上許容しうる塩は強力な5-HT2 受容体拮抗 作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか抹消循環改善作 用を併せ持つ。従って、本発明化合物は血栓塞栓症、慢 性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障 害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛 などの疾患の治療薬として有効である。投与量は年齢、 体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方 法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行 っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要 因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性 体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使 用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や 体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、 たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸 内に、約0.01~50mg/人/日、好ましくは0. 01~20mg/人/日投与され、また経口的には約  $0.01 \sim 150 \, \text{mg} / \text{人} / \text{日、好ましくは} 0.1 \sim 1$ 00mg/人/日投与されることが望ましい。

# [0046]

できる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も 使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油 30 方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこまたは脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成 れらにより何ら限定されるものではない。

# 原料合成例1

2-シアノシクロへキサノン 8.0 g をホルムアミド 1 0 0 m 1 中に溶解させ、1 6 0  $\mathbb{C}$  で加熱した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液中に注ぎ込んだ。クロロホルムで 3 回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルアルコールで洗浄し、4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン 5. 1 g を得た。融点 2 1 6-2 2 0  $\mathbb{C}$ 

# 【0047】原料合成例2

4-アミノー5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン10gを35%塩酸200m1に溶解させ、24時間加熱還流した。反応終了後、反応液に炭酸カリウムを加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、4-ヒドロキシー5,6,7,8-50 テトラハイドロキナゾリン8.5gを得た。融点164

-165°C

# 原料合成例3

4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナ ゾリン8.0gをオキシ塩化リン50m1に溶解させ、 3時間加熱還流した。反応終了後、反応液を氷水中にあ け、炭酸カリウムを加えてアルカリ性とした。クロロホ ルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ た。有機層を濾過し、溶媒を減圧留去した。析出した結 晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、4-クロ gを得た。融点78-80℃

#### 原料合成例4

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリ ン7.0gをクロロホルム100m1と炭酸カリウム水 溶液100m1に溶解し、氷冷下激しく攪拌しながらク ロロアセチルクロリド3.2mlを滴下した。次いで有 機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し た。析出した結晶を濾取し、N-(5, 6, 7, 8-テ トラハイドロキナゾリンー4ーイル) -2-クロロアセ タミド8.2gを得た。融点220℃

# 【0048】原料合成例5

N-(5, 6, 7, 8-r)-イル) - 2 -クロロアセトアミド3. 4 gとN-(4 一クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩3.5gとをジメ チルホルムアミド30m1中、炭酸カリウム4gとヨウ 化カリウム1gを加え室温で24時間撹拌した。溶媒を 減圧留去後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出し た。抽出液中に硫酸マグネシウムを加えて溶媒を乾燥さ せ濾過し、さらに減圧で留去した後、残渣をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4 - (4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)アセ トアミド2.6gを得た。水素化リチウムアルミニウム 1.3gをテトラヒドロフラン50m1に懸濁させ、0 ℃でこの化合物 2. 6 g を加えた。さらに室温で30分 間撹拌し、0℃に冷却した。反応液にゆっくりと酢酸エ チルを滴下し、さらに水を滴下した。生じた水酸化アル ミニウムをセライト濾過し、硫酸マグネシウムで乾燥し た。溶媒を減圧留去後、残渣をイソプロピルアルコール で再結晶することにより、4-((2-(4-(4-0-40-40-5)-40)-4-4))-2-(4-4)ロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミ J) -5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン1. 7 gを得た。融点 1 2 1 − 1 2 3 ℃

# 原料合成例6

N-(5, 6, 7, 8-r)-フルオロフェニル) ピペラジン1.9gとを原料合成 例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) アセ 50 -クロロフェニル) ピペラジン1.0gとを原料合成例

トアミド2.0gを得た。さらにこの化合物1.7gを 原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イ ロキナゾリン1.5gを得た。融点114-115℃ 【0049】原料合成例7

44

N-(5, 6, 7, 8-r)-イル)-2-クロロアセトアミドとN-(4-ブロモ フェニル) ピペラジンとを原料合成例5と同様の操作で 10 反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナ ゾリンー4ーイル)-2-(4-(4-ブロモフェニ ル) ピペラジン-1-イル) アセトアミドを得る。さら にこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、 4-((2-(4-(4-ブロモフェニル) ピペラジン ラハイドロキナゾリンを得る。

# 原料合成例8

N-(5, 6, 7, 8-r)20 -メチルフェニル)ピペラジン0.8gとを原料合成例 5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テ トラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(4 ーメチルフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミ ド1.3gを得た。さらにこの化合物を原料合成例5と 同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-メチ ルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) を得た。

 $^{1}$  H-NMR (CF<sub>3</sub> COOH)  $\delta$ : 1. 94-2. 1 30 2 (4 H, m), 2. 47 (3 H, s), 2. 50-2. 59 (2H, m), 2. 85-2.96 (2H, m)m), 3.88-3.98(2H, m), 4.06-4. 91  $(10 \,\mathrm{H}, \,\mathrm{m})$ , 7. 45-7. 52  $(4 \,\mathrm{H}, \,\mathrm{m})$ m), 8.66 (1H, s)

#### 【0050】原料合成例9

N-(5, 6, 7, 8-r)-メトキシフェニル)ピペラジンO.9gとを原料合成 例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) アセ トアミド 0.9 gを得た。さらにこの化合物 0.9 gを 原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イ ル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラハイド ロキナゾリン0. 4gを得た。融点112-113℃ 原料合成例10

N-(5, 6, 7, 8-r+5)

5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テ トラハイドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3 ークロロフェニル)ピペラジンー1ーイル)アセトアミ ド1.0gを得た。さらにこの化合物を原料合成例5と 同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(3-クロ ロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) を得た。融点97-99℃

# 原料合成例11

N-(5, 6, 7, 8-r)-イル) -2-クロロアセトアミド1.5 gと1-(3 トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン1.2gと を原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8ーテトラハイドロキナゾリンー4ーイル)ー 2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラ ジン-1-イル)アセトアミド1.3gを得た。さらに この化合物 1.3 gを原料合成例 5 と同様の操作で反応 させ、4-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフ ェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -得た。融点109-111℃

# 【0051】原料合成例12

N-(5, 6, 7, 8-r)ーイル)-2-クロロアセトアミドと1-(4-ジメチ ルアミノフェニル) ピペラジンとを原料合成例5と同様 の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイ ドロキナゾリン-4-イル) -2-(4-(4-ジメチ ルアミノフェニル) ピペラジンー1ーイル) アセトアミ ドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操 ノフェニル) ピペラジンー1ーイル) エチル) アミノ) -5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリンを得る。 原料合成例13

N-(5, 6, 7, 8-r)-イル)-2-クロロアセトアミドと1-(3, 4-ジ フルオロフェニル)ピペラジンとを原料合成例5と同様 の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイ ドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(3, 4-ジ フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミ ドを得る。さらにこの化合物を原料合成例 5 と同様の操 40 = 9 H z ), 7. 4 3 (1 H, s), 8. 6 6 (1 H, 作で反応させ、4-((2-(4-(3, 4-ジフルオ ロェニル) ピペラジンー1ーイル) エチル) アミノ) ー 5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。 原料合成例14

N-(5, 6, 7, 8-F+5)N-(5, 7, 8-F+5)-イル) - 2 - 0 -フルオロフェニル) ピペラジンとを原料合成例5と同様 の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイ ドロキナゾリン-4-イル)-2-(4-(2,4-ジ

ドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同様の操 作で反応させ、4-((2-(4-(2, 4-ジフルオ ロェニル) ピペラジンー1ーイル) エチル) アミノ) ー 5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを得る。 【0052】原料合成例15

N-(5, 6, 7, 8-r)-イル) -2-クロロアセトアミド3. 0 gと4-(6 -フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イ ル)ピペリジン3.2gとを原料合成例5と同様の操作 10 で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキ ナゾリン-4-イル) -2-(4-(6-フルオロー 1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペリジン 化合物 2. 0 g を原料合成例 5 と同様の操作で反応さ せ、4-((2-(4-(6-フルオロ-1, 2-ベン ズイソキサゾールー3ーイル)ピペリジン-1ーイル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラハイドロキ ナゾリン1. 0gを得た。融点106-107℃ 原料合成例16

5, 6, 7, 8-r+7ーメチルー1ーベンゾフランー3ーイル)ピペリジン 1. 5gとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N (5,6,7,8ーテトラハイドロキナゾリンー4ー イル) -2- (4- (5-メチル-1-ベンゾフラン-(3-4) ピペリジン(-1-4) アセトアミド1. 2 gを得た。さらにこの化合物 1.2 gを原料合成例 5 と 同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(5-メチ ルー1ーベンゾフランー3ーイル)ピペリジンー1ーイ 作で反応させ、4-((2-(4-(4-ジメチルアミ 30 ル)エチル)アミノ)-5,6,7,8-テトラハイド ロキナゾリン0.6gを得た。

> $^{1}$  H-NMR (CF<sub>3</sub> COOH)  $\delta$ : 1. 95-2. 3 4 (6H, m), 2. 46 (3H, s), 2. 39-2. 64 (4 H, m), 2. 82-2.96 (2 H, m)m), 3. 10-3. 27 (1H, m), 3. 28-3. 44 (2H, m), 3. 64-3. 77 (2H, m), 4. 03-4. 18 (2H, m), 4. 22-4. 38 (2 H, m), 7. 18 (1 H, d, J = 9 H)z), 7. 34 (1H, s), 7. 36 (1H, d, J

# 【0053】原料合成例17

N-(5, 6, 7, 8-r)ーイル) -2-クロロアセトアミドと4-フェニルピペ リジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イ ル) -2-(4-(4-フェニルピペリジン-1-イ ル) アセトアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成 例5と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-フェ フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) アセトアミ 50 ニルピペリジン-1-イル) エチル) アミノ) -5,

6,7,8-テトラハイドロキナゾリンを得る。

47

# 原料合成例18

N-(5, 6, 7, 8-r)テトラハイドロー4-フェニルピリジンとを原料合成例 5と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テ トラハイドロキナゾリンー4ーイル) -2-(4-(1, 2, 3, 6-テトラハイドロー4-フェニルピリ ジン-1-イル) アセトアミドを得る。さらにこの化合 物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-((2 10 - (1, 2, 3, 6-テトラハイドロ-4-フェニルピ ーテトラハイドロキナゾリンを得る。

# 原料合成例19

4-アミノー5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリ ン1. 0gとトリエチルアミン1. 4mlをクロロホル ムに溶解させ、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリド 1.3 gを加えた。室温で3時間攪拌し、さらに4-二 トロベンゾイルクロリド1.3gを加え一時間還流し た。反応液を氷冷下炭酸カリウム水溶液に注ぎ、クロロ 20 H, brs) ホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を 留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで 精製し、N-(5,6,7,8-テトラハイドロキナゾ リン-4-イル) -4-ニトロベンズアミド0.5gを 得た。 $^{1}$ H-NMR(CDC13) $\delta$ :1.66-2. 0.5 (4 H, m), 2.52-3.04 (4 H, m), 7. 93-8. 92(6H, m)

# 【0054】原料合成例20

4-アミノー5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリ ン1.0gとベンゾイルクロリド0.95gを原料合成 30 例19と同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8 ーテトラハイドロキナゾリンー4ーイル)ベンズアミド 1.1gを得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC13)  $\delta$ : 1. 71-2. 00 (4 H, m), 2. 67 (2 H, t, J = 7 Hz), 2. 93 (2H, t, J = 7 H z), 7. 43-7. 6 5 (3 H, m), 7.92 (2 H, d, J = 8 Hz),8.59(1H, s), 8.69(1H, s)原料合成例21

ンと4-クロロベンゾイルクロリドを原料合成例19と 同様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラ ハイドロキナゾリンー4ーイル) -4-クロロベンズア ミドを得る。

# 原料合成例22

ナトリウムメトキシド30gをメタノール500m1に 溶解し、アセトアミジン塩酸塩51gを加えた。析出し た結晶を濾去し、濾液を減圧で留去した。残渣に2-シ アノシクロヘキサノン50gとn-ブタノール500m 去し、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出 した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付 し、4-アミノ-2-メチル-5,6,7,8-テトラ ハイドロキナゾリン12gを得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 76-1. 92 (4 H, m), 2. 30-2. 40 (2 H, m), 2. 45 (3 H, m), 2.64-2.74 (2 H, m),4. 9-5. 1 (2H, brs)

#### 【0055】原料合成例23

4-アミノ-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイ ドロキナゾリン4gとクロロアセチルクロリド3.9m 1を用いて原料合成例4と同様の操作でN-(2-メチ ルー5, 6, 7, 8ーテトラハイドロキナゾリンー4ー イル)-2-クロロアセタミド4.2gを得た。 H-NMR (CDC13)  $\delta$ : 1. 77-1. 96 (4 H, m), 2. 56 (2 H, t, J = 6 Hz), 2. 60 (3H, s), 2. 85 (2H, t, J = 6Hz), 4. 49 (2H, s), 8. 14-8. 26 (1

# 原料合成例24

N-(2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成例5と 同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-フル オロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミ (1) (-2) ナゾリンを得る。

# 原料合成例25

4-アミノ-2-メチル-5,6,7,8-テトラハイ ドロキナゾリンと4ーニトロベンゾイルクロリドを原料 合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル ル) -4-ニトロベンズアミドを得る。

#### 原料合成例26

ベンズアミジン塩酸塩85gと2-シアノシクロヘキサ ノン50gを原料合成例22と同様の操作で反応させ、 4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハ イドロキナゾリン14gを得た。

4-Pミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリ  $40^{-1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :1. 80-1. 94 (4 H, m), 2. 32-2. 44 (2 H, m), 2. 74-2.86(2H, m), 4.78-5.0(2H, brs), 7. 35-7. 48 (3H, m), 8. 23-8.35(2H, m)

# 【0056】原料合成例27

4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハ イドロキナゾリン4gとクロロアセチルクロリド2.8 m1を用いて原料合成例4と同様の操作で反応させ、N 1を加え、加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧で留 50 ナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド4.3g

(26)

49

を得た。融点277-279℃/分解 原料合成例28

N-(2-7) = 2-7 = キナゾリン-4-イル)-2-クロロアセタミド1.0 g & 21 - (4 - 7) ル オロフェニル) ピペラジン0.8 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イ ーテトラハイドロキナゾリン0.84gを得た。融点1 5 1 − 1 5 2 °C

#### 原料合成例29

4-アミノ-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラハ イドロキナゾリンと4-ニトロベンゾイルクロリドを原 料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-フェ ーイル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。

# 原料合成例30

1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノ リンと1-(2-アミノエチル)-4-(4-フルオロ せ、炭酸カリウムを加えて70℃で加熱攪拌する。反応 終了後、溶媒を減圧留去し、炭酸カリウム水溶液を加 え、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥 し、溶媒を減圧で留去する。残渣をシリカゲルカラムク ロマトグラフィーに付し、1-((2-(4-(4-フ ルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミ (1) (2) (3) (3) (4)得る。

# 【0057】原料合成例31

1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノ 30 原料合成例39 リンと1-(2-アミノエチル)-4-ベンゾイルピペ リジンを原料合成例19と同様の操作で反応させ、1-((2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチ ノリンを得る。

# 原料合成例32

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン とクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作 で反応させ、N-(5,6,7,8-テトラハイドロキ ノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドを得る。 原料合成例33

N-(5, 6, 7, 8-r)イル) -2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフ ェニル) ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応 させ、4-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピ 8-テトラハイドロキノリンを得る。

# 原料合成例34

4-アミノー5、6、7、8-テトラハイドロキノリン

様の操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハ イドロキノリンー4ーイル)ー4ーニトロベンズアミド を得る。

# 原料合成例35

リンとクロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の 操作で反応させ、N-(5, 6, 7, 8-テトラハイド ロイソキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドを 得る。

# 10 原料合成例36

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオ ロフェニル) ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で 反応させ、4-((2-(4-(4-フルオロフェニ 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリンを得る。

# 原料合成例37

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノ リンと4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19 フェニル) ピペラジンをジメチルホルムアミドに溶解さ 20 と同様の操作で反応させ、N-(5,6,7,8ーテト ラハイドロキノリンー4ーイル) -4-ニトロベンズア ミドを得る。

# 【0058】原料合成例38

2-x+2-3, 4, 5, 6-r+5ンとセミカルバジドをエタノール中還流する。反応液を 室温まで冷却し、溶媒を減圧で留去する。残渣をシリカ ゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、3-ア ミノー5, 6, 7, 8ーテトラハイドロー1, 2, 4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジンを得る。

 $3-7 \le 1-5$ , 6, 7,  $8-7 \le 1-7$ 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンとクロロア セチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応さ 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) -2-クロロアセタミドを得る。

#### 原料合成例40

N-(5, 6, 7, 8-r+5)トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) -2-40 クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペ ラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジンー 1ーイル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8ーテトラ ハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリ ジンを得る。

#### 原料合成例41

 $3-7 \le J-5$ , 6, 7,  $8-7 \le J-1$ , 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕 ピリジンと 4-ニト ロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で と4-ニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同 50 反応させ、N-(5,6,7,8-テトラハイドロー

1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。

# 【0059】原料合成例42

2-シアノシクロヘキサノン10gと水酸化ナトリウム 9.8gを水200m1に溶解させ、室温でヒドロキシ ルアミン塩酸塩11.3gを加え、撹拌した。反応終了 後、反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグ ネシウムで乾燥させた。有機層を濾過し、溶媒を減圧留 去した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルエーテル で洗浄し、3-アミノ-4,5,6,7-テトラハイド 10 u-2, 1-ベンズイソキサゾール9.0gを得た。融点112-114℃

#### 原料合成例43

3-アミノー4, 5, 6, 7-テトラハイドロー2, 1 ーベンズイソキサゾール4.0gとクロロアセチルクロ リド4.8mlを原料合成例4と同様の操作で反応さ せ、N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールー3ーイル) -2-クロロアセタ ミド5. 1 gを得た。融点121-122℃

#### 原料合成例44

N-(4, 5, 6, 7-r)ズイソキサゾールー3ーイル) -2-クロロアセタミド と1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成 例 5 と同様の操作で反応させ、3 - ((2-(4-(4) ーフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル) (7 = 7) = 4, 5, 6, 7 = テトラハイドロー2, 1 = ベンズイソキサゾールを得る。

#### 原料合成例45

 $3-7 \le J-4$ , 5, 6,  $7-7 \le J-4 \le J-2$ , 1 ーベンズイソキサゾールと4-ニトロベンゾイルクロリ 30 N-(1-メチル-4,5,6,7-テトラハイドロー ドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7ーテトラハイドロー2, 1ーベンズイ ソキサゾールー3ーイル)ー4ーニトロベンズアミドを 得る。

#### 【0060】原料合成例46

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1 ベンズイソキサゾールとベンゾイルクロリドを原料合 成例 19 と同様の操作で反応させ、N-(4, 5, 6,7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズイソキサゾールー 3-イル) ベンズアミドを得る。

# 原料合成例47

1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールー4ーオン1gをエチレングリコールに溶 解させ、室温でヒドラジン1水和物1.66gと水酸化 カリウム2.2gを加え、180℃で2時間加熱した。 反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し た。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 し、1-メチル-4,5,6,7-テトラハイドロ-1 Hーインダゾールを定量的に得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC1 $_{3}$  )  $\delta$ : 1. 63-1. 75 (2H, m), 1. 75-1. 86 (2H, m), 2. 45-2.57 (4H, m), 3.71 (3H, s), 7. 21 (1H, s)

52

# 原料合成例48

1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾールを水ーメタノールに溶解し、氷冷下で硫 酸、続いて硝酸を滴下する。反応終了後、反応液を氷水 にあけ炭酸カリウムを加えてクロロホルムで抽出する。 硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-メチルー3-ニトロー4、5、6、7-テトラハイドロ インダゾールを得る。

# 原料合成例49

1-メチル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラハイ ドロインダゾールを35%塩酸-メタノールに溶解し、 氷冷下で鉄粉を加える。反応終了後、反応液を氷水にあ け炭酸カリウムを加えてクロロホルムで抽出する。硫酸 マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシ 20 リカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アミ ノー1ーメチルー4, 5, 6, 7ーテトラハイドロー1 Hーインダゾールを得る。

# 【0061】原料合成例50

 $3-7 \le 1-1-1 \le 1$ ドロ-1H-インダゾールとクロロアセチルクロリドを 原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(1-メチ N-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾ ールー3ーイル) -2-クロロアセタミドを得る。

# 原料合成例51

1 Hーインダゾール3ーイル) -2-クロロアセタミド と1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合成 例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4 ーフルオロフェニル) ピペラジンー1ーイル) エチル) (75) (-1) ロー1H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例52

 $3-7 \le 1-1-1 \le 1-1 \le 1-$ ドロー1H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルクロ 40 リドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(1 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラハイドロ - 1 Hーインダゾールー3ーイル)ー4ーニトロベンズアミド を得る。

#### 原料合成例53

1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H ーインダゾールー4ーオンを原料合成例47と同様の操 作で反応させ、1-フェニル-4,5,6,7-テトラ ハイドロー1 Hーインダゾールを得る。

#### 【0062】原料合成例54

50 1-フェニルー4, 5, 6, 7-テトラハイドロー1H

ーインダゾールを原料合成例48と同様の操作で反応さ せ、1-フェニル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テト ラハイドロインダゾールを得る。

53

# 原料合成例55

1-フェニル-3-ニトロ-4, 5, 6, 7-テトラハ イドロインダゾールを原料合成例49と同様の操作で反 応させ、3-アミノ-1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロー1H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例56

 $3-P \ge J-1-J \le J-1-J$ イドロー1H-インダゾールとクロロアセチルクロリド を原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(1-フ ェニルー4, 5, 6, 7ーテトラハイドロー1Hーイン ダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。 原料合成例57

N-(1-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1H-インダゾール3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合 成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(1, 1) (2, 1) (3, 1) (3, 1) (4, 5) (5, 6) (7)ハイドロー 1 H – インダゾールを得る。

# 原料合成例58

 $3-7 \le 1-1-7 \le 1-4$ , 5, 6,  $7-7 \le 1-7 \le 1$ イドロー1H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルク ロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(1-7x-1)-4, 5, 6, 7-7H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミ ドを得る。

# 【0063】原料合成例59

3-アミノ-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイ ドロ-1H-インダゾールとベンゾイルクロリドを原料 合成例19と同様の操作で反応させ、N-(1-メチル ルー3ーイル) ベンズアミドを得る。

# 原料合成例60

N-(1-3+2)-4, 5, 6, 7-7+51 H−インダゾール−3−イル)−2−クロロアセタミ ドと1-フェニルピペラジンを原料合成例5と同様の操 作で反応させ、3-((2-(4-フェニルピペラジン 40 7-テトラハイドロー2H-インダゾール5.7gを得 6. 7 - テトラハイドロー 1 H - インダゾールを得る。 原料合成例61

N-(1-3+2)-4, 5, 6, 7-7+51H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(4-クロロフェニル)ピペラジンを原料合成 例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4 *−クロロフェニル*) ピペラジン−1−イル) エチル) ア ミノ) -1-メチル-4、5、6、7-テトラハイドロ 1Hーインダゾールを得る。

# 【0064】原料合成例62

N-(1-x+n-4, 5, 6, 7-r+n-1)1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(4-メチルフェニル)ピペラジンを原料合成 例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4 ーメチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) ア ミノ) -1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ 1 Hーインダゾールを得る。

# 原料合成例63

1H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(4-メトキシフェニル) ピペラジンを原料合 成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチ (1, 1) (2, 1) (3, 1) (3, 1) (4, 1) (4, 1) (5, 1) (5, 1) (6, 1)イドロー1H-インダゾールを得る。

# 原料合成例64

2-シアノシクロヘキサノン40gをエタノールに溶解 し、メチルヒドラジン15mlを室温で加え、加熱還流 (4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチ 20 した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、炭酸カリウム 水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシ ウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去し、残渣にイソプロピ ルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、3-アミノ 一インダゾール25gを得た。融点53-56℃ 原料合成例65

> 3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイ ドロ-2H-インダゾール5.5gとクロロアセチルク ロリド3.2m1を原料合成例4と同様の操作で反応さ 30 せ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイド ロー2H-インダゾールー3-イル)-2-クロロアセ タミド4.5gを得た。融点152-153℃

N-(2-x+v-4, 5, 6, 7-r+r)2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ド4. 5gと1-(4-クロロフェニル) ピペラジン 4.6 gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1 た。融点88-90℃

# 原料合成例67

【0065】原料合成例66

 $N-(2-\lambda + \nu - 4, 5, 6, 7-\tau + 5)$ 2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを原料合 成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチ (1, 1) (1, 1) (1, 2) イドロー2Hーインダゾールを得る。

#### 50 原料合成例 68

N-(2-3+2)-4, 5, 6, 7-7+5)2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(4-ブロモフェニル)ピペラジンを原料合成 例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4 ーブロモフェニル) ピペラジンー1ーイル) エチル) ア -2H-インダゾールを得る。

55

#### 原料合成例69

N-(2-3+2)-4, 5, 6, 7-5+5)2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ 10 原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-ドと1-(4-メチルフェニル)ピペラジンを原料合成 例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4 -メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ア ミノ) -2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ 2Hーインダゾールを得る。

# 【0066】原料合成例70

N-(2-3+2)-4, 5, 6, 7-7+5-7+7+1-12H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(4-メトキシフェニル) ピペラジンを原料合 成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチ イドロ-2H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例71

2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(3-クロロフェニル)ピペラジンを原料合成 例 5 と同様の操作で反応させ、3 - ((2-(4-(3 ークロロフェニル)ピペラジンー1ーイル)エチル)ア ミノ) -2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ 30 原料合成例78 -2H-インダゾールを得る。

# 原料合成例72

2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(2-クロロフェニル)ピペラジンを原料合成 例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(2 –クロロフェニル)ピペラジンー1ーイル)エチル)ア -2H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例73

 $N-(2-\lambda + \nu - 4, 5, 6, 7-\tau + 5)$ 2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-フェニルピペラジンを原料合成例5と同様の操 作で反応させ、3-((2-(4-フェニルピペラジン  $-1-4\nu$ ) エチル) アミノ)  $-2-3+\nu-4$ , 5, 6,7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

#### 【0067】原料合成例74

N-(2-3+2)-4, 5, 6, 7-7+5-7+7+1-12H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2) (4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジ (2) ン(-1) (1) エチル) アミノ) (-2) (2) メチル(-4)5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得 る。

#### 原料合成例75

 $N-(2-\lambda + \nu - 4, 5, 6, 7-\tau - 5)$ 2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジンを (4−(4−ジメチルアミノフェニル) ピペラジン−1 -4 $\lambda$ ) x $+\lambda$ ) y $+\lambda$ ) -2 $-\lambda$  $+\lambda$ -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

# 原料合成例76

N-(2-3+3)-4, 5, 6, 7-5+5)1+10-12H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペラジンを 原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(3, 4-i) フルオロフェニル) ピペラジン-1 $20 - (4\pi) = (20 - (4\pi) + (4\pi) = (2\pi) = (2$ 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例77

N-(2-x+n-4, 5, 6, 7-r+n-1)2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジンを 原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(2, 4-i)フルオロフェニル) ピペラジン-1 $-4\mu$ )  $x \neq \mu$ )  $r \geq 1$ )  $-2 - x \neq \mu - 4$ , 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。

N-(2-3+3)-4, 5, 6, 7-5+52H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソキサゾー ルー3-イル)ピペリジンを原料合成例5と同様の操作 で反応させ、3-((2-(4-(6-7))) + (2-(4-(6-7)))で反応させ、3-((2-(4-(6-7))) + (2-(4-(6-7))) + (2-(4-(6-7)))2-ベンズイソキサゾール-3-イル) ピペリジン-1 -4(1) (1) (2) (2) (3) (4) (4) (4) (5) (4) (4) (4) (4) (5) (4) (4) (5) (4) (5) (6) (7) (7)イドロー2-メチルー2H-インダゾールを得る。

# 【0068】原料合成例79

40 N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロー 2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3 - ((2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3 ーイル) ピペリジンー1ーイル) エチル) アミノ) ー 4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを得る。

# 原料合成例80

 $3-7 \le 1-2-1 \le 1-4 \le 1-1 \le 1-$ ドと1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジ 50 ドロ-2H-インダゾール4.5gと4-ニトロベンゾ

イルクロリド5.6gを原料合成例19と同様の操作で 反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラ ハイドロー2H-インダゾールー3-イル)-4-ニト ロベンズアミド 5.8 g を得た。融点 2 5 0 − 2 5 1 °C 原料合成例81

57

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイ ドロー2H-インダゾール2.3gとベンゾイルクロリ ド2.1gを原料合成例19と同様の操作で反応させ、 N-(2-3+2)-4, 5, 6, 7-7+5-7+7+1-12H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド1.9g 10 を得た。融点184-185℃

#### 原料合成例82

ドロー2H-インダゾールと2-ピリジンカルボニルク ロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2Hーインダゾールー3ーイル)ー2ーピリジンカルボキサ ミドを得る。

# 原料合成例83

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイ 20 ドロ-2H-インダゾールと4-クロロベンゾイルクロ リドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H ーインダゾールー3ーイル)ー4ークロロベンズアミド を得る。

#### 【0069】原料合成例84

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイ ドロ-2H-インダゾールと4-メトキシベンゾイルク ロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-ーインダゾールー3ーイル)ー4ーメトキシベンズアミ ドを得る。

# 原料合成例85

ドロ-2H-インダゾールと3-ピリジンカルボニルク ロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-ーインダゾールー3ーイル)ー3ーピリジンカルボキサ ミドを得る。

#### 原料合成例86

3-アミノ-2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイ ドロー2H-インダゾールと4-フルオロベンゾイルク ロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-フルオロベンズアミ ドを得る。

#### 原料合成例87

2-シアノシクロヘキサノン40gとフェニルヒドラジ ン15mlを原料合成例64と同様の操作で反応させ、  $3-7 \le 1-2-7 \le 1-4$ , 5, 6,  $7-7 \le 1-5 \le 1$ 

イドロ-2H-インダゾール25gを得た。融点143 -144℃

#### 原料合成例88

イドロ-2H-インダゾール5.5gとクロロアセチル クロリド3.2mlを原料合成例4と同様の操作で反応 させ、N-(2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロー2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロ アセタミド4.5gを得た。融点161-162℃

#### 【0070】原料合成例89

N-(2-7) = 2-7 = -2H-インダゾール-3-イル) -2-クロロアセタ ミド4.5gと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジ ン4.6gを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3 −((2−(4−(4−フルオロフェニル) ピペラジン 7 gを得た。融点 1 2 4 − 1 2 5 ℃

#### 原料合成例90

イドロー2H-インダゾールと4-ニトロベンゾイルク ロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、N- $(2-7 x = \lambda - 4, 5, 6, 7 - テトラハイドロ-2$ H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミ ドを得る。

#### 原料合成例91

2-シアノシクロヘキサノン11gとヒドラジン1水和 物3.2gをエタノール100mlに溶解させ、1時間 加熱還流させた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣 (2-メチル-4,5,6,7-テトラハイドロ-2H 30 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-イン ダゾール7.6gを得た。

> H-NMR (CDC13)  $\delta$ : 1. 67-1. 82 (4 H, m), 2. 24-2. 38 (4 H, m), 2. 48-2.58(2H, m), 2.62(3H, s),5. 00-5. 30 (3H, brs)

#### 原料合成例92

インダゾール70gを二塩化エチレン700m1に溶解 40 させ、室温で第3級ブトキシカルボニル無水物65.4 gを加えた。反応終了後、溶媒を減圧流去して得られた 残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾 取し、3-アミノ-2-第3級ブトキシカルボニルー 4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール 40gを得た。

H-NMR (CDC13)  $\delta$ :1.60-1.80 (4 H, m), 1. 64 (9 H, s), 2. 22-2. 30 (2 H, m), 2. 56-2.63 (2 H, m),4. 98-5. 10 (2H, brs)

【0071】原料合成例93

3-アミノ-2-第3級ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾールと4-ニ トロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様に反応 させて、N-(2-第3級ブトキシカルボニル-4, ーイル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。

#### 原料合成例94

3-シアノピラン-4-オンとメチルヒドラジンを原料 合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-2-メチルー2.4.6.7ーテトラハイドロピラノ「4. 3-c〕ピラゾールを得る。

#### 原料合成例95

 $3-7 \le 1-2-1 \le 1-2 \le 1-1 \le 1-$ ドロピラノ〔4,3-c〕ピラゾールとクロロアセチル クロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロピラノ セタミドを得る。

#### 原料合成例96

ラノ[4, 3-c]ピラゾール-3-イル)-2-クロ ロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペラジ ンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2) (4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イ テトラハイドロピラノ〔4.3-c〕ピラゾールを得

#### 【0072】原料合成例97

ゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応さ せ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロピラノ[4.3-c]ピラゾール-3-7ル)-4-ニトロベンズアミドを得る。

# 原料合成例98

3-シアノチオピラン-4-オンとメチルヒドラジンを 原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノー 2-3+2-2, 4, 6, 7-5+5-1ノ[4, 3-c]ピラゾールを得る。

#### 原料合成例99

 $3-P \le J-2-J+J-2$ , 4, 6, 7-F+J-1ドロチオピラノ〔4,3-c〕ピラゾールとクロロアセ チルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、 オピラノ〔4、3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

#### 原料合成例100

N-(2-3+2)-2, 4, 6, 7-7+5オピラノ〔4、3-c〕ピラゾール-3-イル)-2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェニル)ピペ 50 (2.5-ジメチル-4.5.6.7-テトラハイドロ

ラジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-(1-4) エチル) アミノ) (-2-3) エチルー2, 4, 6, 7ーテトラハイドロチオピラノ〔4, 3-c〕ピラ ゾールを得る。

# 【0073】原料合成例101

3-アミノ-2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイ ドロチオピラノ〔4、3-c〕ピラゾールと4-ニトロ ベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反 10 応させ、N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハ イドロチオピラノ〔4,3-c〕ピラゾール-3-イ ル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。

#### 原料合成例102

3-シアノ-1-メチル-4-ピペリドンとメチルヒド ラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4,3-c〕ピラゾールを得る。 原料合成例103

3-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-N-(2-メチル-2, 4, 6, 7-テトラハイドロピ 20 2, 5-ジメチルピリド[4, 3-c]ピラゾールとク ロロアセチルクロリドを原料合成例4と同様の操作で反 応させ、N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2H 3-イル)-2-クロロアセタミドを得る。

#### 原料合成例104

N-(4, 5, 6, 7-r)-ジメチルピリド [4, 3-c] ピラゾール-3-イル) -2-クロロアセタミドと1-(4-フルオロフェ ニル) ピペラジンを原料合成例5と同様の操作で反応さ ドロピラノ [4, 3-c] ピラゾールと4-ニトロベン 30 せ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペ ラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7 ーテトラハイドロー2H-2, 5-ジメチルピリド [4, 3-c] ピラゾールを得る。

# 原料合成例105

 $3-7 \le J-4$ , 5, 6,  $7-5 \le J-4 \le J-1$ 2, 5-ジメチルピリド [4, 3-c] ピラゾールと 4ーニトロベンゾイルクロリドを原料合成例19と同様の 操作で反応させ、N-(4, 5, 6, 7-テトラハイド u-2H-2, 5-ジメチルピリド <math>[4, 3-c] ピラ 

#### 【0074】原料合成例106

2-シアノー4-メチルシクロヘキサノンとメチルヒド ラジンを原料合成例64と同様の操作で反応させ、3-アミノー2, 5-ジメチルー4, 5, 6, 7-テトラハ イドロー2H-インダゾールを得る。

#### 原料合成例107

 $3-7 \le 1-2$ ,  $5-3 \le 1-4$ , 5, 6,  $7-5 \le 1-4$ ラハイドロー2H-インダゾールとクロロアセチルクロ リドを原料合成例4と同様の操作で反応させ、N-

-2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタ ミドを得る。

## 原料合成例108

ドロー2H-インダゾールー3-イル) -2-クロロア セタミドと1-(4-フルオロフェニル) ピペラジンを 原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イ 6. 7ーテトラハイドロー2Hーインダゾールを得る。 原料合成例109

 $3-7 \le J-2$ ,  $5-3 \ne J-4$ , 5, 6,  $7-5 \ne J-2$ ラハイドロー2H-インダゾールと4-ニトロベンゾイ ルクロリドを原料合成例19と同様の操作で反応させ、 N-(2, 5-3)+1-4, 5, 6, 7-5+5+1ドロ-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベ ンズアミドを得る。

# 【0075】原料合成例110

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4 フェニル) ピペラジンとを原料合成例5と同様の操作で 反応させ、1-(5,6,7,8-テトラハイドロキナ ル)ピペラジン-1-イル)アセトアミドを得る。さら にこの化合物を原料合成例5と同様の操作で反応させ、 4-((2-(4-(2-クロロフェニル) ピペラジン (-1-4) エチル) アミノ) (-5, 6, 7, 8-5)ラハイドロキナゾリンを得る。

# 原料合成例111

N-(5, 6, 7, 8-r)ーイル) -2-クロロアセトアミドと1-フェニルピペ ラジンとを原料合成例5と同様の操作で反応させ、1-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イ ル) -2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) アセ トアミドを得る。さらにこの化合物を原料合成例5と同 様の操作で反応させ、4-((2-(4-フェニルピペ ーテトラハイドロキナゾリンを得る。

# 原料合成例112

N-(2-x+n-4, 5, 6, 7-r+n-1)2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと4-フェニルピペリジンを原料合成例5と同様の操 作で反応させ、3-((2-(4-フェニルピペリジン  $-1-4\nu$ ) エチル) アミノ)  $-2-3+\nu-4$ , 5, 6,7-テトラハイドロ-2H-インダゾールを得る。 原料合成例113

N-(2-x+v-4, 5, 6, 7-r+r)2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと4-(4-フルオロフェニル)ピペリジンを原料合 成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-

(4-フルオロフェニル) ピペリジン-1-イル) エチ ル) アミノ) -2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハ イドロー2Hーインダゾールを得る。

# 【0076】原料合成例114

N-(2-3+2)-4, 5, 6, 7-7+5)2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと4-フェニルー1,2,3,6-テトラハイドロピ リジンを原料合成例5と同様の操作で反応させ、3-((2-(4-7x-1)-1, 2, 3, 6-r)-7)10 ドロピリジン-1-イル) エチル) アミノ) -2-メチ  $\nu - 4$ , 5, 6, 7ーテトラハイドロー2Hーインダゾ ールを得る。

#### 原料合成例115

N-(2-x+n-4, 5, 6, 7-r+n-1)2H-インダゾール-3-イル)-2-クロロアセタミ ドと4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラハイドロピリジンを原料合成例5と同様の操作で 反応させ、3-((2-(4-(4-フルオロフェニ ーテトラハイドロー2Hーインダゾールを得る。

#### 原料合成例116

N-(2-x+2)-4, 5, 6, 7-r+5)2H-7ンダゾール-3-7ル) ベンズアミド0. 9 g をジメチルホルムアミド10m1に溶解させ、室温で水 素化ナトリウム155mgを加えた。室温で30分間攪 拌し、2-((3,4,5,6-テトラヒドロピラン-2-イル) オキシ) エチルブロミド0.74gを加え た。室温で1時間、70℃で5時間反応させ、溶媒を減 30 圧留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫 酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣に メタノール5m1、p-トルエンスルホン酸100mg を加え、60℃で1時間加熱攪拌した。反応終了後溶媒 を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加 え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥 後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラ フィーで精製することによって、N-(2-ヒドロキシ エチル) -N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロー2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミ ド1.08gを得た。

 $^{1}$  H-NMR (CDC  $1_{3}$  )  $\delta$ : 1. 50-1. 85 (4 H, m), 2. 05-2. 18 (1 H, m), 2. 30-2.45 (1 H, m), 2.45-2.59 (2) H, m), 3. 56 (3H, s), 3. 70-4. 00 (4 H, m), 7. 16-7. 39 (5 H, m)

# 【0077】原料合成例117

N-(2-E)-3 -4ル) ベンズアミド1. 08gをクロロホルム1 50 0m1に溶解し、氷冷下塩化チオニル0.4m1を滴下

した。室温で一晩攪拌し、反応液を氷一炭酸カリウム水溶液に注いだ。クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N-(2-クロロエチル)-N-(2-メチル-4,5,6,7-テトラハイドロ-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミド0.8gを得た。

63

 $^{1}$ H-NMR (CDCl $_{3}$  )  $\delta$ : 1. 48-1. 79 (4H, m), 1. 99-2. 13 (1H, m), 2. \*

\* 2.7-2.40 (1 H, m), 2.48-2.57 (2 H, m), 3.55 (3 H, s), 3.56-3.70 (1 H, m), 3.72-3.84 (1 H, m), 3.89-4.00 (1 H, m), 4.12-4.24 (1 H, m), 7.19-7.37 (5 H, m) 上記原料合成例で得られる化合物の構造式を化30~化41 に示す。

[0078]

【化30】

2

S N N

4 N N C

8 N N N CH<sub>3</sub>

9 NOCH3

10 N N N CI

65

19

[0080]

【化32】

[0081]

【化33】

69

N CI

34

NO2

38 N-N NH<sub>2</sub>

【化34】

[0082]

[0083]

【化35】

73 **51** 

H<sub>3</sub>C N-N N N

52
H<sub>3</sub>C, N-N O NO<sub>2</sub>

53

N-N

54 N-N NO<sub>2</sub>

55

N-N N CI

57

58 NO<sub>2</sub>

59

60 H<sub>3</sub>C, N-N N N N N

[0084]

40 【化36】

67

[0085]

【化37】

70

73

75

77

79

[0086]

【化38】

[0087]

【化39】 

96

100

81

91 N-NH NH<sub>2</sub> 92 O CH<sub>3</sub>
N-N
NH<sub>2</sub>

93 O CH<sub>3</sub>
N-N
NH
NH
NH
NO

CH<sub>3</sub>

95 CH<sub>3</sub> N-N N C

CH<sub>3</sub>

97 CH<sub>3</sub> N-N N

CH<sub>3</sub> N-N NH<sub>2</sub>

99 CH<sub>3</sub> O

[0088]

\_..

104

108

107

[0089]

113
CH<sub>3</sub>
N-N
N-N
H
N
F

115

116

117

# 【0090】実施例1

4-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2) ン(-1) (1) エチル) アミノ) (-5) (6) 7, 8-テ トラハイドロキナゾリンとトリエチルアミンをクロロホ ルムに溶解し、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリドを 加える。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネ シウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラ ムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2 - (4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イ ル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ キナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得 る。この化合物を35%塩酸-メタノール混合溶媒に溶 解させ、氷冷下スズ粉末を加える。反応終了後、反応液 を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホルムで抽 出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去 し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するこ とにより、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオ ロフェニル) ピペラジンー1ーイル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イ ル)ベンズアミドを得る。

実施例2

## 【0091】実施例3

4-((2-(4-(4-)7ロモフェニル)) ピペラジン-1-4ル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-)7ロモフェニル)) ピペラジン-1-4ル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-4ル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-)7ロモフ50 ェニル)ピペラジン<math>-1-4ル)エチル)-N-(5, 8-50 ェニル)ピペラジン-1-4ル)エチル)-N-(5, 8-50 ェニル)ピペラジン-1-4ル)エチル)-N-(5, 8-50 ェニル)ピペラジン-1-4ル)エチル)-N-(5, 8-50 ェニル)ピペラジン-1-4ル)エチル)-N-(5, 8-50 エーター

6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベ ンズアミドを得る。

87

# 実施例4

4-((2-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジン (-1-4) エチル) アミノ) (-5, 6, 7, 8-7)ラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応さ せ、N-(2-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジ (2) ン(-1) - (5, 6, 7, 8 - テト ラハイドロキナゾリンー4ーイル)ー4ーニトロベンズ アミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反 10 -(5, 6, 7, 8 - F) テトラハイドロキナゾリン-4 -応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メチルフ 6.7.8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベ ンズアミドを得る。

#### 実施例 5

4-((2-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジ (2) ン(-1) -1 (1) エチル) アミノ) (-5, 6, 7, 8) -5 トラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応 させ、N-(2-(4-(4-メトキシフェニル) ピペ テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベ ンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作 で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メト キシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8ーテトラハイドロキナゾリンー4ーイ ル) ベンズアミドを得る。

# 【0092】実施例6

4-((2-(4-(3-クロロフェニル) ピペラジン  $-1-4\nu$ ) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テト せ、N-(2-(4-(3-クロロフェニル) ピペラジ (2) ン(-1) - イル) エチル) (-1) - N(-1) - ラハイドロキナゾリンー4ーイル)-4-ニトロベンズ アミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反 応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3-クロロフ 6,7,8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベ ンズアミドを得る。

# 実施例7

-1-イル) エチル) アミノ) −5, 6, 7, 8-テト ラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応さ せ、N-(2-(4-(2-)) ロロフェニル) ピペラジ(2) ン-1-イル) エチル) (-1) (5, 6, 7, 8-テト ラハイドロキナゾリンー4ーイル)ー4ーニトロベンズ アミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反 応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2-クロロフ 6.7.8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベ ンズアミドを得る。

## 実施例8

(5, 5, 5, 6, 7, 8- テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イ ル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実 施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2 -(4-7 = -(4-7 = -1) = -(4-7イル) ベンズアミドを得る。

88

#### 実施例9

4-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニ (1, 1) 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同 様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-トリフル オロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-r)4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合 20 物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N -(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピ ーテトラハイドロキナゾリンー4ーイル)ベンズアミド を得る。

#### 【0093】実施例10

 $4 - ((2 - (4 - (4 - i)))^2)$ 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作 で反応させ、N-(2-(4-(4-ジメチルアミノフ 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-二トロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4 - (4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イ キナゾリンー4ーイル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例11

4-((2-(4-(3, 4-i))))ペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 4-((2-(4-(2-クロロフェニル))ピペラジン 40 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作 で反応させ、N-(2-(4-(3, 4-i)) アレスカロフ 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-二トロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4 - (3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イ ル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ キナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例12

50 4-((2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピ

ペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同様の操作 で反応させ、N-(2-(4-(2, 4-i)) ルオロフ)6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-二トロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4 (2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジンー1-イ キナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

89

## 実施例13

4-((2-(4-(6-7))))ソキサゾールー3ーイル)ピペリジン-1-イル)エチ (1, 1) リンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2- $(4-(6-7)x^{2}-1, 2-(7)x^{2}+$ (5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イ ル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実  $-(4-(6-7)x^{2}-1, 2-(x^{2}-x^{2})x^{2}+(x^{2}-x^{$ ルー3ーイル) ピペリジンー1ーイル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イ ル)ベンズアミドを得る。

#### 【0094】実施例14

4-((2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) アミノ) -5.6.7.8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(5-メチ キナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得 る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4 -アミノ-N-(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾ フラン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)ー N-(5, 6, 7, 8-r)ーイル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例 1 5

4-((2-(4-フェニルピペリジン-1-イル) エ ゾリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8ーテトラハイドロキナゾリンー4ーイ ル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実 施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2 -(4-7 エニルピペリジン-1-4 ル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-r)イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例16

フェニルピリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンを実施例1と同 様の操作で反応させ、N-(2-(1, 2, 3, 6-テ トラハイドロー4-フェニルピリジン-1-イル) エチ ン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この 化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ -N-(2-(1, 2, 3, 6-r))フェニルピリジン-1-イル)エチル)-N-(5, 10 6.7.8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベ ンズアミドを得る。

# 実施例17

N-(5, 6, 7, 8-r)ーイル) -4-ニトロベンズアミドをジメチルホルムア ミドに溶解し、室温で 1 当量の水素化ナトリウムと触媒 量のヨウ化ナトリウムを加える。室温で30分攪拌した 後、70℃で4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチ ル) ピペリジンのジメチルホルムアミド溶液を滴下す る。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、水を加え酢酸工 施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2 20 チルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減 圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精 製することにより、N-(2-(4-ベンゾイルピペリ ジン-1- (5, 6, 7, 8- )トラハイドロキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベン ズアミドを得る。この化合物を35%塩酸-メタノール 混合溶媒に溶解させ、氷冷下スズ粉末を加える。反応終 了後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロ ロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒 を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで ルー1-ベンゾフラン-3-イル)ピペリジン-1-イ 30 精製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-ベ ンゾイルピペリジン-1-イル) エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベ ンズアミドを得る。

# 【0095】実施例18

N-(5, 6, 7, 8-r)ーイル) - 4 - ニトロベンズアミドと 4 - (4 - フルオ ロベンゾイル) -1-(2-クロロエチル) ピペリジン を実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4- (4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル) チル) アミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラハイドロキナ 40 エチル) - N - (5, 6, 7, 8 - テトラハイドロキナ ゾリンー4ーイル)ー4ーニトロベンズアミドを得る。 この化合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-7) ルオロベンゾイル))8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミ ドを得る。

#### 実施例19

4-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2) (2) (2) (2) (2) (3) (3) (4)4-((2-(1, 2, 3, 6-F)) ハイドロ-4-50 トラハイドロキナゾリンとトリエチルアミンをクロロホ

ルムに溶解し、氷冷下ベンゾイルクロリドを加える。応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例20

N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンー4ーイル) ベンズアミドをジメチルホルムアミドに溶解し、室温で1当量の水素化ナトリウムと触媒量のヨウ化ナトリウムを加える。室温で30分攪拌した後、70℃で4ーベンゾイルー1-(2-クロロエチル) ピペリジンのジメチルホルムアミド溶液を滴下する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例21

4-((2-(4-(4-7)ルオロフェニル)) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリンと 4-クロロベンゾイルクロリドを実施例 1 9 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-7)ルオロフェニル)) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) -4-クロロベンズアミドを得る。

# 実施例22

#### 【0096】実施例23

#### 実施例24

(47)

N-(5,6,7,8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-10 N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

# 実施例25

4-((2-(4-(4-7)n) + 2-7)) ピペラジ ン-1-4ル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリンを実施例 1 と同様の操作で反応させ、<math>N-(2-(4-(4-7)n) + 2-7) (5, 6, 7, 8-テトラハイドロー2-フェニルキナゾリン-4-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-7)n) + 2-7) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-7) テトラハイドロー2-フェニルキナゾリン-4-イル) ベンズアミドを得る。

# 実施例26

N-(5,6,7,8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドと430 -ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テトラハイドロ-2-フェニルキナゾリン-4-イル)ベンズアミドを得る。

#### 40 【0097】実施例27

1-((2-(4-(4-7) N + 1) P +

1-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例28

1-((2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テトラハイドロイ ソキノリンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチ (1) (2) (3) (4) (4) (5) (4) (5) (4) (5) (5) (6) (7) (7) (7)リン-1-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。こ の化合物を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミ ノーN-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1) - (7, 1) = (5, 6, 7, 8 - 7, 7)ドロイソキノリン-1-イル)ベンズアミドを得る。

93

#### 【0098】実施例29

4-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2) (2) (2) (2) (3) (3) (4)トラハイドロキノリンを実施例1と同様の操作で反応さ せ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラ ジン-4- (5, 6, 7, 8- )トラハイドロキノリンー1ーイル)ー4ーニトロベンズ アミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反 20 応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロ フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノリン-4-イ ル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例30

N-(5, 6, 7, 8-r)イル) -4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1 (2-クロロエチル)ピペリジンを実施例17と同様 の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリ トラハイドロキノリンー4ーイル)-4-ニトロベンズ アミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で 反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾ | イルピペリジン-1 - イル) エチル) -N - (5, 6, 7.8-テトラハイドロキノリン-4-イル)ベンズア ミドを得る。

#### 実施例31

4-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ ン-1-イル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-テ トラハイドロイソキノリンを実施例1と同様の操作で反 40 3-((2-(4-(4-フルオロフェニル))ピペラジ 応させ、 $N-(2-(4-(4-7) \lambda + 1))$ ピ ペラジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8 ーテトラハイドロイソキノリンー4ーイル)-4-ニト ロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の 操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-r)4-イル) ベンズアミドを得る。

#### 【0099】実施例32

4-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル -1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例17と 同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピ ペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8)ーテトラハイドロイソキノリン-4-イル)-4-ニト ロベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様 の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4 ーベンゾイルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロイソキノリン-4-10 イル)ベンズアミドを得る。

## 実施例33

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ ン-1-1-1ル) エチル) アミノ) -5, 6, 7, 8-7トラハイドロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕 ピリジンを実施例1と同様の操作で反応させ、N-(2) - (4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イ -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 -イル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。この化合物 を実施例1と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-7)) はペラジン-1- (7, 1) = (5, 6, 7, 8 - 7) - (7, 1)ドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン -3-イル) ベンズアミドを得る.

#### 実施例34

N-(5, 6, 7, 8-r)トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) -4-ニトロベンズアミドと4ーベンゾイルー1ー(2ークロ ロエチル)ピペリジンを実施例17と同様の操作で反応 ジン-1 -イル)エチル)-N-(5,6,7,8-テ 30 させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イ -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3 -イル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。この化合物 を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N - (2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イ ル) エチル) -N-(5, 6, 7, 8-テトラハイドロ -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3ーイル)ベンズアミドを得る。

# 実施例35

ン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テ トラハイドロー2, 1-ベンズイソキサゾールを実施例 1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フ ルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N - (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 1-ベンズ イソキサゾールー3ーイル)ー4ーニトロベンズアミド を得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応さ せ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェ (21) (21) (21) (21) (21) (21) (21) (21) (21) (21) (21)N-(5, 6, 7, 8-r)

ゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例36

N-(4, 5, 6, 7-r)ズイソキサゾールー3ーイル) -4-ニトロベンズアミ ドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリ ジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-r)イソキサゾールー3ーイル) - 4 - ニトロベンズアミド せ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピ ペリジン-1-イル) エチル) -N-(4.5.6.7)ーテトラハイドロー2.1ーベンズイソキサゾールー3 ーイル)ベンズアミドを得る。

# 【0100】実施例37

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ トラハイドロー2, 1ーベンズイソキサゾールとベンゾ イルクロリドを実施例19と同様の操作で反応させ、N -(2-(4-(4-7)) -(2-(4-7))1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハ イドロー2、1ーベンズイソキサゾールー3ーイル)ベ ンズアミドを得る。

## 実施例38

N-(4, 5, 6, 7-r)ズイソキサゾールー3ーイル) ベンズアミドと4ーベン ゾイルー1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 20と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾ | イルピペリジン-1 - イル) エチル) -N - (4, 5, 5)ルー3ーイル) ベンズアミドを得る。

# 実施例39

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ トラハイドロー1ーメチルー1 Hーインダゾールを実施 例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-r)1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフ 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-イン ダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

# 実施例40

N-(4, 5, 6, 7-r)1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4ーベンゾイルー1ー(2-クロロエチル)ピペ リジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2) -(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-50 ダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

N-(4, 5, 6, 7-r)1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドを得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反 応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイ  $\mu$ ピペリジン-1-1-1ル) エチル) -N-16. 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾ ールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

96

#### 実施例41

3- ((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ を得る。この化合物を実施例17と同様の操作で反応さ 10 ンー1ーイル)エチル)アミノ)ー4.5.6.7ーテ トラハイドロー1ーフェニルー1H-インダゾールを実 施例1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4 −フルオロフェニル)ピペラジン−1−イル)エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)ルー1 Hーインダゾールー3ーイル)-4-ニトロベン ズアミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で 反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオ ロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-フェニル-1

# 【0101】実施例42

N-(4, 5, 6, 7-r)-1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズ アミドと4ーベンゾイルー1ー(2ークロロエチル)ピ ペリジンを実施例17と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチ (1) (1) (2) (3) (4) (4) (5) (6) (7)ェニルー1H-インダゾールー3-イル)-4-ニトロ ベンズアミドを得る。この化合物を実施例17と同様の 6,7-テトラハイドロ-2,1-ベンズイソキサゾー 30 操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7ーテトラハイドロー1ーフェニルー1 H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。 実施例43

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2) ン(-1) -(1) トラハイドロー1ーメチルー1 Hーインダゾールとベン ゾイルクロリドを実施例19と同様の操作で反応させ、 N-(2-(4-(4-7) + 7) + 7) ピペラジン ミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応 40 -1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラ ハイドロー1ーメチルー1H-インダゾールー3ーイ ル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例44

N-(4, 5, 6, 7-r)1H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドと4-ベ ンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施 例20と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベン 5. 6. 7-テトラハイドロー1-メチルー1H-イン

# 実施例 4 5

3-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エ (5, 5, 6, 7- ) アミノ) (5, 6, 7- ) アミノ) (5, 6, 7- ) アミノ) -メチル-1H-インダゾールを実施例1と同様の操作 で反応させ、N-(2-(4-7) にこれピペラジン-1ーイル) エチル) -N-(4,5,6,7-テトラハイ ドロー1-メチルー1H-インダゾールー3-イル)-4-二トロベンズアミドを得る。この化合物を実施例1 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4) -フェニルピペラジン-1-イル) エチル) - N - I (4, 5, 6, 7-r)ーインダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

97

#### 実施例46

3-((2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン  $-1-4\mu$ ) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-5ト ラハイドロー1ーメチルー1Hーインダゾールを実施例 1と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ク ロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-メチル-1H を得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応さ せ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニ (1, 1) (2, 1) (3, 1) (4, 5, 1)6.7-テトラハイドロー1-メチルー1H-インダゾ ール-3-イル)ベンズアミドを得る。

# 【0102】実施例47

-1-4(1) (1) (1) (2) (3) (4) (4) (5) (6) (7)ラハイドロー1ーメチルー1Hーインダゾールを実施例 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メ 30 チルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)ーインダゾールー3ーイル)ー4ーニトロベンズアミド を得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応さ せ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メチルフェニ 6,7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾ ールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

# 実施例48

トラハイドロー1ーメチルー1 Hーインダゾールを実施 メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)1 H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズア ミドを得る。この化合物を実施例1と同様の操作で反応 させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メトキシフ ェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4.

ダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例49

N-(4, 5, 6, 7-r)1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-(4-フルオロベンゾイル)-1-(2-ク ロロエチル) ピペリジンを実施例17と同様の操作で反 応させ、N-(2-(4-(4-7) ルオロベンゾイル)7-テトラハイドロー1-メチルー1H-インダゾール 10 -3 - 1 -合物を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ -N-(2-(4-(4-(4-7))))7-テトラハイドロ-1-メチル-1H-インダゾール -3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例50

N-(4, 5, 6, 7-r)1H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-クロ ーインダゾールー3ーイル)ー4ーニトロベンズアミド 20 ロエチル)ピペリジンを実施例17と同様の操作で反応 させ、N-(2-(4-(4-クロロベンゾイル) ピペ リジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロー1-メチルー1H-インダゾールー3 一イル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。この化合物 を実施例17と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N -(2-(4-(4-(4-2) - 2) - (2) - (4-(4-2) - 2) - (2) - (4-(4-2) - 2) - (2) - (4-(4-2) - 2) - (2)ジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テ トラハイドロー1ーメチルー1 Hーインダゾールー3ー イル) ベンズアミドを得る。

# 【0103】実施例51

3- ((2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン  $(-1-4\pi)$  エチル) アミノ) (-4, 5, 6, 7-7)ラハイドロー2-メチルー2H-インダゾール2.0g とトリエチルアミン2. 3m1を二塩化メチレン40m 1に溶解し、氷冷下4-ニトロベンゾイルクロリド1. 5gを加えた。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸 マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-3- ((2-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジ 40 イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイド ロー2ーメチルー2H-インダゾールー3ーイル)-4 ーニトロベンズアミド2.2gを得た。この化合物を3 5%塩酸40m1-メタノール10m1混合溶媒に溶解 させ、氷冷下スズ粉末1.5gを加えた。反応終了後、 反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロホル ムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧 で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 し、マレイン酸塩として4-アミノ-N-(2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチ 5, 6, 7ーテトラハイドロー1ーメチルー1Hーイン 50 ル) -N-(4, 5, 6, 7ーテトラハイドロー2ーメ

(51)

100

チルー2H-インダゾールー3-イル) ベンズアミド・ マレイン酸塩0.98gを得た。

融点170-171℃

# 実施例52

3-((2-(4-(4-7)) オロフェニル) ピペラジ(2) ン(-1) (1) エチル) アミノ) (-4) (5) (6) 7 (7) トラハイドロー2ーメチルー2Hーインダゾールを実施 例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4 ーフルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル 10 51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(3--2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズ アミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で 反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオ ロフェニル) ピペラジンー1ーイル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7ーテトラハイドロー2-メチルー2H ーインダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

## 実施例53

3-((2-(4-(4-)) ロモフェニル) ピペラジン(-1-1) エチル) アミノ) (-4, 5, 6, 7-7)51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-ブロモフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N - (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2 H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミ ドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応 させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ブロモフェ (21) (21) (21) (21) (21) (21) (21) (21) (21) (21) (21)5. 6. 7ーテトラハイドロー2ーメチルー2Hーイン ダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

# 【0104】実施例54

3-((2-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジン  $(-1-7\mu)$  エチル) アミノ) (-4, 5, 6, 7-7)ラハイドロー2ーメチルー2Hーインダゾールを実施例 51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-メチルフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N -(4,5,6,7ーテトラハイドロー2ーメチルー2 H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミ ドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応 させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メチルフェ ニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4. 5, 6, 7ーテトラハイドロー2ーメチルー2Hーイン ダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例55

3-((2-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジ トラハイドロー2ーメチルー2Hーインダゾールを実施 例 5 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4 ーメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r+7)-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズ 50 (2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペ

アミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で 反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-メトキ シフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)ーインダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。 実施例56

3-((2-(4-(3-クロロフェニル) ピペラジン (-1-4) エチル) アミノ) (-4, 5, 6, 7-7)ラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールを実施例 クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2 H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミ ドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応 させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3-クロロフェ ニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロー2-メチルー2H-イン ダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

#### 【0105】実施例57

ラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施例 20 3-((2-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン (-1-1) エチル) アミノ) (-4, 5, 6, 7- )ラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールを実施例 51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N -(4, 5, 6, 7-r)H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミ ドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応 させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2-クロロフェ 30 5, 6, 7ーテトラハイドロー2-メチルー2H-イン

ダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

# 実施例58

3-((2-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エ チル)  $7 \ge 1 - 4$ , 5, 6, 7 - F > 5ハイドロー2 -メチル-2H-インダゾールを実施例51と同様の操 作で反応させ、N-(2-(4-フェニルピペラジン-イドロー2-メチルー2H-インダゾールー3-イル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 40 51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得 る。

# 実施例59

3-((2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニ (1, 1) 5, 6, 7-テトラハイドロー2-メチルー2H-イン ダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-

ラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー3 ーイル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。この化合物 を実施例51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N 7-テトラハイドロ-2-メチル-2 H-インダゾー ルー3ーイル) ベンズアミドを得る。

# 実施例60

7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール を実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4) (4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-イ -2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と 同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル) ピペラジン-1-イ (N) ル)エチル)(N) (N) (N-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズ アミドを得る。

# 実施例61

3-((2-(4-(3, 4-i))))ペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール を実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4 (3, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イ -2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-30 ベンズアミドを得る。 ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と 同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3. 4-ジフルオロフェニル) ピペラジンー1ーイ -2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズ アミドを得る。

#### 【0106】実施例62

3-((2-(4-(2, 4-i))))ペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, を実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4 - (2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イ -2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と 同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(2, 4-ジフルオロフェニル) ピペラジン-1-イ -2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズ アミドを得る。

# 実施例63

 $3-((2-(4-(6-7)\lambda + 10-1), 2-4))$ ソキサゾールー3ーイル)ピペリジンー1ーイル)エチ (1, 1) メチルー2H-インダゾールを実施例51と同様の操作 で反応させ、N-(2-(4-(6-7) 1-1), 2ーベンズイソキサゾールー3ーイル) ピペリジンー1ー (4, 5, 6, 7- テトラハイド3-((2-(4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピ 10 -ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4 -(6-7)ルオロー1、2-ベンズイソキサゾール-3 - (4, - (4, -1))5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-イン ダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

# 実施例64

3- ((2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H--(2-(4-(5-メチル-1-ベンゾフラン-3-イル) ピペリジンー1ーイル) ピペリジンー1ーイル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニト ロベンズアミドを得る. この化合物を実施例51と同様 の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(5 ーメチルー1ーベンゾフランー3ーイル) ピペリジンー イドロー2-メチルー2H-インダゾールー3-イル)

## 実施例65

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミド900mgをジメチルホルムアミド10m1に溶解 し、室温で水素化ナトリウム132mgと触媒量のヨウ 化ナトリウムを加えた。室温で30分攪拌した後、70 ℃で4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジン754mgのジメチルホルムアミド溶液5mlを滴 下した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、水を加え酢 7-テトラハイドロ−2-メチル−2H−インダゾール 40 酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒 を減圧で留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー で精製することにより、N-(2-(4-ベンゾイルピ ーテトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー 3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得た。この化合 物を35%塩酸5m1-メタノール5m1混合溶媒に溶 解させ、氷冷下スズ粉末356mgを加えた。反応終了 後、反応液を炭酸カリウム水溶液で塩基性とし、クロロ ホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を 50 減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精

製することにより、4-アミノ-N-(2-(4-ベン 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-イン ダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得た。融点157 -158°C

103

#### 【0107】実施例66

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-(4-フルオロベンゾイル)-1-(2-ク ロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反 10 7ーテトラハイドロー2ーメチルー2Hーインダゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。この化 合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ -N-(2-(4-(4-7))カカロベンゾイル) ピペリ ジン-1- (4, 5, 6, 7- )トラハイドロー2ーメチルー2H-インダゾールー3-イル) ベンズアミドを得る。

## 実施例67

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-(4-クロロベンゾイル)-1-(2-クロ ロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応 テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー3 -イル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。この化合物 を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N 1-4ル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例68

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-(4-メチルベンゾイル)-1-(2-クロ ロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応 させ、N-(2-(4-(4-メチルベンゾイル)ピペ テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー3 ーイル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。この化合物 を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N - (2-(4-(4-メチルベンゾイル) ピペリジン-1-4ル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー3-イル) ベンズアミドを得る。

# 実施例69

N-(4, 5, 6, 7-r)

ミドと4-(4-メトキシベンゾイル)-1-(2-ク ロロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反 応させ、N-(2-(4-(4-メトキシベンゾイル))7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。この化 合物を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ -N-(2-(4-(4-))++シベンゾイル) ピペリ- トラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー3-イル) ベンズアミドを得る。

# 【0108】実施例70

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-(2-クロロベンゾイル)-1-(2-クロ ロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応 させ、N-(2-(4-(2-クロロベンゾイル) ピペ リジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3 20 ーイル) - 4 - ニトロベンズアミドを得る。この化合物 を実施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N - (2-(4-(2-クロロベンゾイル) ピペリジンー 1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハ イドロー2-メチルー2H-インダゾールー3-イル) ベンズアミドを得る。

## 実施例71

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)-1 - (2-(4-(4-クロロベンゾイル) ピペリジン- 30 - (2-クロロエチル) ピペリジンを実施例 6 5 と同様 の操作で反応させ、N-(2-(4-(3-1)))カ ロメチルベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4.5.6.7-F)-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズ アミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で 反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(3-トリフ ルオロメチルベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチ チルー2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを

## 実施例72

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-(4-ジメチルアミノベンゾイル)-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の 操作で反応させ、N-(2-(4-(4-i)) メチルアミノベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)ーインダゾールー3ーイル)ー4ーニトロベンズアミド 2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア 50 を得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応さ

せ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-ジメチルアミ ノベンゾイル) ピペリジンー1ーイル) エチル) - N-(4, 5, 6, 7-r)ーインダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

105

# 実施例73

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の 操作で反応させ、N-(2-(4-(3.4-3)-4-3)-4-3) 現作で反応させ、N-(2-(4-3)-4-3)-4. ロベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4.5.6.7-F)ーインダゾールー3ーイル)ー4ーニトロベンズアミド を得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応さ せ、4-7ミノ-N-(2-(4-(3, 4-ジフルオ))ロベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)ーインダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

#### 【0109】実施例74

2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例65と同様の 操作で反応させ、N-(2-(4-(2, 4-i))) がいた。 
操作で反応させ、N-(2-(4-(2, 4-i))) 
ルオ ロベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4.5.6.7-F)ーインダゾールー3ーイル)ー4ーニトロベンズアミド を得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応さ せ、4-アミノ-N-(2-(4-(2, 4-ジフルオ -ロベンゾイル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N- 30 イル) エチル) -N- (4, 5, 6, 7-テトラハイド (4, 5, 6, 7-r)ーインダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

# 実施例75

(5, 5, 6, 7-5) アミノ) (5, 6, 7-5) アミノ) (5, 6, 7-5)- メチル- 2 H - インダゾールを実施例 5 1 と同様の操 作で反応させ、N-(2-(4-フェニルピペリジン-1-4ル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) - 4-二トロベンズアミドを得る。この化合物を実施例 40 51と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)ーインダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

# 実施例76

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペリジ トラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールを実施 例 5 1 と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4 ーフルオロフェニル)ピペリジンー1ーイル)エチル)

-N-(4, 5, 6, 7-r)-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズ アミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で 反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオ ロフェニル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r+5)ーインダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例77

3-((2-(1, 2, 3, 6-r)))5. 6. 7ーテトラハイドロー2ーメチルー2Hーイン ダゾールを実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(1, 2, 3, 6-r))ルピリジン-1-イル-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)ーインダゾールー3ーイル)ー4ーニトロベンズアミド を得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応さ せ、4-アミノ-N-(2-(1, 2, 3, 6-テトラ ハイドロー4-フェニルピリジン-1-イル) エチル) N-(4, 5, 6, 7-r)-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得

#### 【0110】実施例78

 $3-((2-(4-(4-7)\lambda + 17)\lambda + 17(\lambda + 17)$ 2, 3, 6-テトラハイドロピリジン-1-イル) エチ (1) アミノ) -4, 5, 6, 7 - テトラハイドロ -2 -メチルー2H-インダゾールを実施例51と同様の操作 で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニ (1) (1) (2) (3) (3) (4)ロー2ーメチルー2Hーインダゾールー3ーイル) -4 ーニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51 と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4 ハイドロピリジン-1-イル)エチル)-N-(4. 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-イン ダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例79

3- ((2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン -1-4 (-1) ( ラハイドロー2ーメチルー2H-インダゾール1.5g とトリエチルアミン1.7m1を二塩化メチレン30m 1に溶解し、氷冷下ベンゾイルクロリド0.84gを加 えた。反応終了後、反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシ ウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムク ロマトグラフィーで精製することにより、N-(2-(4-(4-2) + (4-2) +エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミ 50 ド0.68gを得た。融点138−139℃

# 実施例80

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミド1.0gをジメチルホルムアミド10m1に溶解し、室温で水素 化ナトリウム176mgと触媒量のヨウ化ナトリウムを 加えた。室温で30分攪拌した後、70℃で4-ベンゾ ジメチルホルムアミド溶液 5 m l を滴下した。反応終了 後、溶媒を減圧留去し、水を加え酢酸エチルで抽出し た。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シ 10 6.7-テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾ リカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによ り、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イ -2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズ アミド 0. 4 g を得た。融点 1 6 2 − 1 6 4 ℃ 実施例81

107

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ トラハイドロー2ーメチルー2H-インダゾールと2ー ピリジンカルボニルクロリドを実施例79と同様の操作 20 ベンズアミドを得る。 で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニ ル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾ ールー3-イル)-2-ピリジンカルボキサミドを得 る。

## 実施例82

N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)-2-ピリジンカルボ キサミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-30る。 (2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチ (1, 1) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー3-イル)-2-ピリジン カルボキサミドを得る。

## 【0111】実施例83

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2) (2) (2) (2) (2) (3) (3) (4) (4) (5) (4) (5) (6) (7)トラハイドロー2ーメチルー2Hーインダゾールと4-クロロベンゾイルクロリドを実施例79と同様の操作で 反応させ、N-(2-(4-(4-7))7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール -3-イル)-4-クロロベンズアミドを得る。

## 実施例84

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-クロロベンズア ミドと4ーベンゾイルー1ー(2-クロロエチル)ピペ リジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2 (4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-

2H-インダゾール-3-イル)-4-クロロベンズア ミドを得る。

# 実施例85

3- ((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2) ン(-1) -(1) トラハイドロー2ーメチルー2H-インダゾールと4ー メトキシベンゾイルクロリドを実施例79と同様の操作 で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニ ールー3ーイル)ー4ーメトキシベンズアミドを得る。 実施例86

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-メトキシベンズ アミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピ ペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチ (1, 1) チルー2H-インダゾールー3-イル)-4-メトキシ

#### 実施例87

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2) ン(-1) (1) エチル) アミノ) (-4) (5) (6) 7 (7) トラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールと3-ピリジンカルボニルクロリドを実施例79と同様の操作 で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニ (1, 1) (2, 1) (3, 1) (4, 5, 1)6. 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾ ールー3-イル)-3-ピリジンカルボキサミドを得

#### 【0112】実施例88

N-(4, 5, 6, 7-r+5)2H-インダゾール-3-イル)-3-ピリジンカルボ キサミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチ (1) -N-(4, 5, 6, 7- テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー3-イル)-3-ピリジン カルボキサミドを得る。

#### 40 実施例89

3 - ((2 - (4 - (4 - 7) + 7) + 7) + 7) + 7)(2) (2) (2) (2) (2) (3) (3) (4) (4) (5) (5) (6) (7)トラハイドロー2ーメチルー2H-インダゾールと4ー フルオロベンゾイルクロリドを実施例79と同様の操作 で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニ ル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4,5, 6. 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾ ールー3-イル)-4-フルオロベンズアミドを得る。 実施例90

N-(4, 5, 6, 7-r)

2H-インダゾール-3-イル)-4-フルオロベンズ アミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピ ペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エチ (1) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチルー2H-インダゾールー3-イル)-4-フルオロ ベンズアミドを得る。

#### 実施例91

4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-4ル) エチル) -N-(4.5.6.7-テトラハ 10 -ル-3-4ル) ベンズアミドを得る。 イドロー2-メチルー2H-インダゾールー3-イル) ベンズアミドをメタノールに溶解し、氷冷下で水素化ホ ウ素ナトリウムを加える。反応終了後、反応液を氷水中 にあけ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥 する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロ マトグラフィーに付し、4-アミノ-N-(2-(4-(フェニルヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミ ドを得る。

# 【0113】実施例92

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4ーベンジルー1ー(2ークロロエチル)ピペリ ジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)ーインダゾールー3ーイル)ー4ーニトロベンズアミド を得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応さ せ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンジルピペリジン 30 N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル- $-1-4\nu$ ) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-7)ハイドロー2ーメチルー2H-インダゾールー3ーイ ル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例93

3-((3-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2) (2) (2) (2) (2) (3) (3) (4) (4) (4) (4) (5) (4) (5) (6) (7)テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールを実 施例51と同様の操作で反応させ、N-(3-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) プロ メチルー2H-インダゾールー3-イル)-4-ニトロ ベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の 操作で反応させ、4-アミノ-N-(3-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) プロピル) -N-(4, 5, 6, 7-r)-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得 る。

# 実施例94

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-1インダゾール-3-1イル) -4-1トロベンズア 50 る。

ミドと4ーベンゾイルー1ー(3ークロロプロピル)ピ ペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(3-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)プロピ (1, 1) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー3-イル)-4-ニトロベ ンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操 作で反応させ、4-アミノ-N-(3-(4-ベンゾイ ルピペリジン-1-1ル)プロピル)-N-(4, 5, 1)6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾ

110

## 実施例95

3-((4-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2)トラハイドロー2ーメチルー2H-インダゾールを実施 ーフルオロフェニル) ピペラジンー1ーイル) ブチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズ アミドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で 20 反応させ、4-アミノ-N-(4-(4-(4-フルオ ロフェニル) ピペラジン-1-イル) ブチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H ーインダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

## 【0114】実施例96

N-(4, 5, 6, 7-r)2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドと4-ベンゾイル-1-(4-クロロブチル)ピペ リジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(4 -(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)ブチル)-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズア ミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反 応させ、4-アミノ-N-(4-(4-ベンゾイルピペ テトラハイドロー2-メチルー2H-インダゾールー3 ーイル)ベンズアミドを得る。

#### 実施例97

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2) ン(-1) -(1)  $\mathbb{C}(2, \mathbb{C})$   $\mathbb{C}(4, 5, 6, 7 - \mathbb{C})$   $\mathbb{C}(5, \mathbb{C})$   $\mathbb{C}(4, 5, 6, 7 - \mathbb{C})$   $\mathbb{C}(5, \mathbb{C})$   $\mathbb{C}(5$ 施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチ (1) (1) (2) (3) (4) (4) (5) (6) (7)ェニルー2H-インダゾールー3-イル)-4-ニトロ ベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の 操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-r)-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得

# 実施例98

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、<math>N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、<math>4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾ10-1)-1)ルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-フェニル-2H-インダゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

# 【0115】実施例99

チルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イ ル) -4-ニトロベンズアミドと4-(4-フルオロフ ェニル) -1-(2-クロロエチル) ピペラジンを実施 例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4 ーフルオロフェニル)ピペラジンー1ーイル)エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-第3級 ブチルオキシカルボニルー2H-インダゾールー3ーイ ル) -4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実 施例65と同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-7) + 7) + 7) + (2-(4-(4-7) + 7) + 7) + (2-(4-(4-7) + 7) + 7) + (2-(4-(4-7) + 7) + 7) + (2-(4-(4-7) + 7) + 7) + (2-(4-(4-7) + 7) + 7) + (2-(4-7) +- (4, 5, 6, 7 - 7) - (4, 5, 6, 7 - 7)ドロー2-第3級ブチルオキシカルボニルー2H-イン ダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。この化合物 を二塩化メチレンに溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸を ウムで塩基性とし、クロロホルムで抽出する。硫酸マグ ネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシ リカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-アミ J-N-(2-(4-(4-7)) プロフェニル) ピペラ ジン-1-4ル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-7)トラハイドロー2Hーインダゾールー3ーイル)ベンズ アミドを得る。

#### 実施例100

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、<math>N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応させ、<math>4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H-ラハイドロ-2-第3級ブチルオキシカルボニル-2H

ーインダゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。この 化合物を実施例99と同様の操作で反応させ、4-アミノーNー(2-(4-ベンゾイルピペリジンー1-イル)エチル)-Nー(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-4ンダゾール-3-4ル)ベンズアミドを得る。

# 実施例101

3-((2-(4-(4-7)ルオロフェニル)) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾールとシクロヘキサンカルボニルクロリドを実施例 79と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-7)ルオロフェニル)) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) シクロヘキサンカルボキサミドを得る。

# 【0116】実施例102

N-(4,5,6,7- テトラハイドロ-2- メチル-2H- インダゾール-3- イル)シクロヘキサンカルボ 20 キサミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例80と同様の操作で反応させ、<math>N-(2-(4- ベンゾイルピペリジン-1- イル)エチル)-N-(4,5,6,7- テトラハイドロ-2- メチル-2H- インダゾール-3- イル)シクロヘキサンカルボキサミドを得る。

## 実施例103

# 実施例104

N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)アセタミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例 80と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4,5,6,7-テトラハイドロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル)アセタミドを得る。

## 実施例105

- c 〕ピラゾールー3ーイル)-4-ニトロベンズアミ ドを得る。この化合物を実施例51と同様の操作で反応 させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフ 4, 6, 7 -テトラハイドロピラノ〔4, 3 - c〕ピラ ゾールー3ーイル)ベンズアミドを得る。

113

#### 実施例106

N-(2, 4, 6, 7-r)-c] ピラゾール-3-イル) -4-ニトロベンズアミ ドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル) ピペリ 10 3-イル) ベンズアミドを得る。 ジンを実施例65と同様の操作で反応させ、N-(2-(4 - ベンゾイルピペリジン-1 - イル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-r)c] ピラゾールー3ーイル) - 4 - ニトロベンズアミド を得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応さ せ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジ (2, 4, 6, 7- ) エチル) (2, 4, 6, 7- )ラハイドロピラノ〔4,3-c〕ピラゾール-3-イ ル) ベンズアミドを得る。

# 【0117】実施例107

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2) (2) (2) (3) (3) (4)トラハイドロチオピラノ〔4,3-c〕 ピラゾールを実 施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチ (1, 1) (2, 4, 6, 7- テトラハイドロチオピラノ〔4,3-c〕ピラゾール-3-イル)-4-ニトロ ベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と同様の 操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-N-(2, 4, 6, 7-r)[4, 3-c] ピラゾール-3-4ル) ベンズアミドを 得る。

# 実施例108

N-(2, 4, 6, 7-r)[4, 3-c] ピラゾール-3-1ル) -4-1にい ンズアミドと4ーベンゾイルー1ー(2ークロロエチ ル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、 N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エ チル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラハイドロチオピラノ[4, 3-c]ピラゾール-3-1イル)-4-1ロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と同様 の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベン 4, 6, 7-rピラゾール-3-イル) ベンズアミドを得る。

#### 実施例109

ル) ピペラジン-1-イル) エチル) -N-(2, 4,

ゾールー3ーイル)ベンズアミドをギ酸に溶解し、氷冷 下、30%過酸化水素を滴下し、5℃以下で攪拌する。 反応終了後、反応液を氷水にあけ、炭酸カリウムで塩基 性とした後に酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシウム で乾燥後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムク ロマトグラフィーで精製し、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イ ル) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラハイドロ チオピラノ〔4,3-c〕ピラゾール-5-オキシドー

# 【0118】実施例110

4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-(1-1) エチル) -N-(2, 4, 6, 7-テトラハイドロチオピラノ〔4,3-c〕ピラゾール-3-イ ル)ベンズアミドを実施例109と同様の操作で反応さ せ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジ (2, 4, 6, 7- ) エチル) (2, 4, 6, 7- )ラハイドロチオピラノ〔4,3-c〕ピラゾール-5-オキシドー3ーイル) ベンズアミドを得る。

## 20 実施例 1 1 1

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ (2)トラハイドロー2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3 - c ] ピラゾールを実施例51と同様の操作で反応さ せ、N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラ iジン-1-iイル) エチル) -N-i(4, 5, 6, 7-i-iトラハイドロー2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3 -c〕 ピラゾール)-4ーニトロベンズアミドを得る。 この化合物を実施例51と同様の操作で反応させ、4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル) - 30 アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピ ペラジン-1-イル) エチル) -N-(4, 5, 6, 7)ーテトラハイドロー2H-2,5-ジメチルピリド [4, 3-c] ピラゾール) ベンズアミドを得る。

# 実施例112

N-(4, 5, 6, 7-r)ージメチルピリド〔4,3-c〕ピラゾールー3ーイ ル) -4-ニトロベンズアミドと4-ベンゾイル-1-(2-クロロエチル)ピペリジンを実施例65と同様の 操作で反応させ、N-(2-(4-ベンゾイルピペリジ  $40 \quad \nu - 1 - 4\nu$   $x \neq \nu$  -N - (4, 5, 6, 7 - 7)ラハイドロ-2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3c] ピラゾールー3ーイル) - 4 - ニトロベンズアミド を得る。この化合物を実施例65と同様の操作で反応さ せ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジ (2) ン(2) ン ラハイドロー2H-2, 5-ジメチルピリド〔4, 3c〕ピラゾール-3-イル)ベンズアミドを得る。

# 実施例113

3-((2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジ 6, 7-テトラハイドロチオピラノ[4, 3-c]ピラ[50] ン[50] ン[50] エチル)アミノ)[50] [50] [50] 30 メーカーイル)エチル)アミノ)[50] [50

トラハイドロー2、5-ジメチルー2H-インダゾール を実施例51と同様の操作で反応させ、N-(2-(4 −(4−フルオロフェニル)ピペラジン−1−イル)エ 5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例51と 同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチ  $\mathcal{V}$ ) -N-(4, 5, 6, 7-r)ージメチルー2Hーインダゾールー3ーイル)ベンズア 10 ミドを得る。

115

#### 【0119】実施例114

N-(4, 5, 6, 7-r)チルー2H-インダゾールー3-イル)-4-ニトロベ ンズアミドと4ーベンゾイルー1ー(2ークロロエチ ル) ピペリジンを実施例65と同様の操作で反応させ、 N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル) エ (4, 5, 6, 7- テトラハイドロー2, 7- テトラハイトロー2, 7- テトラー2, 7- テトラハイトロー2, 7- テトラハイトロー2, 7- テトラー2, 7- テトラー2,5-ジメチル-2H-インダゾール-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを得る。この化合物を実施例65と 20 せ、炭酸カリウムと触媒量のヨウ化カリウムを加えて7 同様の操作で反応させ、4-アミノ-N-(2-(4-ベンゾイルピペリジン-1-イル)エチル)-N-(4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2, 5-ジメチル -2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得 る。

## 実施例 1 1 5

4- ((2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン (-1-1-1) エチル) アミノ) (-5, 6, 7, 8-5)ラハイドロキナゾリンO.9gとトリエチルアミン1m 1 を塩化メチレン10 m 1 に溶解させ、氷冷下アセチル 30 N - (2 - (4 - (2, 3 - ジメトキシベンゾイル) ピ クロライド570mgを加えた。 反応終了後、反応液を 炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥 した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロ マトグラフィーに付し、流出分を濃縮することによって 油状物質を得た。この物質をイソプロピルアルコールに 溶解させ、イソプロピルアルコールー塩酸を加え、塩酸 塩として精製し、N-(2-(4-(4-クロロフェニ 7,8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル)アセタ ミド・1 塩酸塩・1 水和物 3 9 0 m g を得た。融点 1 9 40 8 − 2 0 1 °C

# 実施例 1 1 6

4-((2-(4-(4-クロロフェニル) ピペラジン ラハイドロキナゾリン0.7gとベンゾイルクロライド 0.8gを実施例115と同様に反応させ、N-(2-(4-(4-)ロロフェニル) ピペラジン-1-イル)

エチル) -N-(5,6,7,8-テトラハイドロキナ ゾリン-4-イル) ベンズアミド・1 塩酸塩・0.3水 和物 0.98 g を得た。融点 192-194℃/分解 【0120】実施例117

4-((2-(4-(6-7) ルオロ-1, 2-ベンズイ))ソキサゾールー3ーイル) ピペリジン-1ーイル) エチ (1, 1) リン0.7gとベンゾイルクロライド0.27m1を実 施例115と同様に反応させ、N-(2-(4-(6-フルオロー1,2ーベンズイソキサゾールー3ーイル) 8-テトラハイドロキナゾリン-4-イル) ベンズアミ ド・1シュウ酸 0.59gを得た。融点 184-186 ℃/分解

# 実施例118

 $N - (2 - \beta \Box \Box \Box + \lambda) - N - (2 - \lambda + \lambda) - 4$ ーイル)ベンズアミドと4ー(2,3-ジメトキシベン ゾイル)ピペリジンをジメチルホルムアミドに溶解さ 0℃で加熱攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、 残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出する。硫酸マグネシ ウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルク ロマトグラフィーで精製することによって、N-(2- $1-4\nu$ )  $x \neq \nu$ )  $-N-(2-x \neq \nu-4, 5, 6, -1)$ ベンズアミドを得る。

# 実施例119

ペリジン-1-イル) エチル) -N-(2-メチル-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-2H-インダゾール -3-イル) ベンズアミドをメタノールに溶解させ、室 温で水素化ホウ素ナトリウムを加える。反応終了後、溶 媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出 し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、 残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することに よって、N-(2-(4-(2, 3-i))) よって、N-(2-(4-(2, 3-i))) よって、N-(2-(4-(2, 3-i)))ルヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) エチル) -N-(2-3+2)-4, 5, 6, 7-7+7-2H-インダゾール-3-イル) ベンズアミドを得

上記実施例で得られる化合物の構造式を化42~化53 に示す。

[0121]

【化42】

【0122】

N N N F F

14 H<sub>3</sub>C O NH<sub>2</sub>

【0123】

【0124】

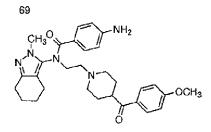
[0125]

40 【化46】

[0126]

【化47】

【0127】 40 【任48】



【化49】

[0128]

78

132

【0129】

83 CH<sub>3</sub>O N N N N N N N N N

84 CH<sub>3</sub>O CI N N N N

85 CH<sub>3</sub>O N N N N N N N N CH<sub>3</sub>O F

CH<sub>3</sub>O F

[0130]

40 【化51】

88

90

[0131]

【化52】 

(70)

[0132]

【化53】 40

# 【0133】製剤処方例1

実施例1の化合物0.5部、乳糖25部、結晶セルロース35部およびコーンスターチ3部とをよく混和したのち、コーンスターチ2部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を16メッシュで篩過し、オーブン中50℃で乾燥後、24メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ8部、結晶セルロース11部およびタルク9部とをよく混合したのち、圧搾打錠して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得る。

# 製剤処方例2

実施例1の化合物1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、

濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封する 40 ことにより有効成分1.0mg含有注射剤を得る。

【0134】一般式(I)の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

実験例1:5-HT2 受容体に対する親和性( $^{\circ}H-$ ケタンセリン結合)

粗シナプス膜調製および結合実験はレイセン(Leysen J. E.) らの方法  $[モレキュラー・ファーマコロジー,第21巻,301頁(1982)] に準じて行った。凍結保存したラット大脳皮質から粗シナプス膜を調製し、膜標本と<math>^{\circ}$ Hーケタンセリンを被験化合物存在50下で37 $^{\circ}$ C、20分間インキュベートした。反応終了

後、ただちにワットマンGF/Bフィルター(商品名)で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は  $10\mu$  Mミアンセリン存在下で求めた。試験化合物の  $10\mu$  50 %抑制濃度( $10\mu$  C 50 )を非線形回帰より算出し、阻害定数( $10\mu$  K  $10\mu$  6 で求めた。

【0135】実験例2:血小板凝集抑制作用多血小板血漿調製および血小板凝集実験はボーン(Born, G. V. R.)らの方法〔ジャーナル・オブ・フィジオロジー,第168巻,178頁(1963)〕に 10準じて以下のように行った。キシロカインで局所麻酔した雄性日本白色ウサギの頸動脈より、血液量に対して1/10量の3.8%クエン酸ナトリウム液をあらかじめ添加した注射器で採血した。この血液を100回転/分で10分間、室温で遠心分離して得た上清を多血小板血漿(PRP)とし、さらに3000回転/分で10分間遠心分離して得た上清を乏血小板血漿(PPP)として採取した。PRPおよびPPPによる計測値をそれぞれ0%凝集および100%凝集として血小板凝集率

(%) を算出した。300 μ 1 の P R P に 3 μ 1 の被験 \* 20

\* 化合物を添加し、37%5 5分間保温した。これに凝集 惹起物質として単独では凝集を誘発しない濃度のコラーゲンおよび最終濃度  $3\mu$  Mの5-H T を添加し、凝集反応を 7 分間記録した。被験化合物の効果は最大凝集値を指標として対照群に対する抑制率で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度(10%5 C を非線型回帰により算出した。その結果、サルポグレラートの 10%5 値は 10%5 C をの 10%5 を 10%5 であった。

142

## 0 [0136]

【発明の効果】一般式(I)の本発明化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は強力かつ選択的な5-HT2受容体拮抗作用を有し、血小板凝集抑制作用のほか、末梢循環改善作用を併せ持つ。したがって、本発明化合物は錐体外路系に対する作用や血圧低下作用といった副作用の少ない血栓塞栓症、慢性動脈閉塞症、虚血性心疾患、脳血管障害、末梢循環障害、片頭痛、糖尿病性末梢神経障害、帯状疱疹後神経痛などの治療薬として有用である。

# フロントページの続き

(51) Int.C1. <sup>6</sup>	識別記号	FΙ	
C O 7 D 217/22		C O 7 D 217/22	
231/56		231/56	F
239/94		239/94	
261/20		261/20	
401/12	2 1 1	401/12	2 1 1
	2 3 1		2 3 1
	2 3 9		2 3 9
403/12	2 3 9	403/12	2 3 9
405/14	2 1 1	405/14	2 1 1
413/12	2 1 1	413/12	2 1 1
413/14	2 1 1	413/14	2 1 1
471/04	1 0 1	471/04	1 0 1
	1 0 6		106H
491/052		491/052	
495/04	1 1 1	495/04	1 1 1

# (72)発明者 中川 治人

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社開発研究所内